

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Фролов Дмитро Артурович**

УДК: 615.1:615.015.11:547.789.6

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

### **3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероциклічних сполук**

15.00.02 –фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

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

\_\_\_\_\_ Д.А. Фролов

Науковий керівник: Матійчук Василь Степанович, доктор хімічних наук,  
професор

Львів – 2020

## АНОТАЦІЯ

**Фролов Д.А.** 3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероциклічних сполук. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена молекулярному дизайну біологічно активних речовин на основі 3-арил-2-хлорпропаналів. Провівши системний аналіз літературних джерел та доступних електронних баз даних наукової інформації, обрано об'єкти дослідження, визначено напрямки досліджень.

Взаємодією хлоридів арендіазонію з акролеїном в умовах купрокаталізу нами синтезовано 3-арил-2-хлорпропаналі. Реакція відбувається у водно-ацетоновому середовищі у присутності купрум (II) хлориду як каталізатора. Такий метод синтезу, безумовно, заслуговує уваги, оскільки коло  $\alpha$ -галогензаміщених альдегідів, які використовуються для одержання похідних тіазолу за методом Ганча, доволі обмежене.

3-Арил-2-хлорпропаналі випробувані нами як синтетичні еквіваленти діелектрофільного синтона  $[C_2]_2^{2+}$  у реакціях із синтетичними еквівалентами динуклеофільних  $[SN]_3^{2-}$  синтонів. Досліджено їх взаємодію з тіосечовиною і встановлено, що вона проходить з утворенням 2-аміно-5-(R-бензил)тіазолів. Також досліджено взаємодію 3-арил-2-хлорпропаналів з арилтіосечовинами. Останні є менш активними у даній реакції, порівняно з незаміщеною тіосечовиною, проте похідні тіазолу і в цьому випадку виділено з високими виходами. Реакція проходить селективно: тіазольний цикл замикається за участю більш нуклеофільного атома Нітрогену. При цьому утворюються

виключно 2-ариламіно-5-арилметилтіазоли, ізомерних імінопохідних не виявлено.

2-Аміно-5-*R*-бензилтіазоли нами вивчено у реакціях ацилювання та алкілювання. Як ацилюючі агенти використовувались, як правило, хлорангідриди кислот. Зазначену взаємодію проводили в середовищі діоксану при кімнатній температурі у присутності триетиаміну як основи. Використовувались хлорангідриди оцтової, ізомасляної, ізовалер'янової, енантової, циклогексанової та заміщених бензойних кислот. У зв'язку з тим, що хлорангідрид ціанооцтової кислоти є важкодоступною та нестійкою речовиною, ціаноацетилювання здійснювали за допомогою 1-ціанацетил-2,5-диметилпіразолу. Фталіміди отримували шляхом короткочасного сплавлення відповідних амініотіазолів із фталевим ангідридом.

Один із шляхів “forward synthetic analysis” гетероароматичних амінів передбачає їх трансформацію в хлорацетилпохідні з наступним “diversity-oriented” синтезом комбінаторних бібліотек на їх основі. Дана стратегія нами реалізована і для 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів. Хлорацетаміди на їх основі отримували хлорацетилюванням відповідних амініотіазолів за допомогою хлорацетилхлориду в середовищі діоксану в присутності триетиламіну. Виходи продуктів реакції становили 68-91%.

*N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-хлорацетаміди нами досліджено в реакції з фенолами, ароматичними амінами та гетероциклічними меркаптанами. Як такі використано 2-меркаптопіримідини, 1-арил-5-меркаптотетразоли та 1-аліл-2-меркаптотріазоли. У результаті було отримано комбінаторні бібліотеки *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-арилоксиацетамідів, *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-ариламіноацетамідів та *N*-[5-(*R*-бензил)-тіазол-2-іл]-2-*R*<sup>1</sup>-сульфанілацетамідів.

Нами також досліджено *N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-хлорацетаміди з калій тіоціанатом. Даний процес починається як нуклеофільне заміщення хлору тіоціанатною групою, що супроводжується спонтанною циклізацією з утворенням як інтермедіатів 3-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-імініотіазолідин-4-

онів. Вони в умовах проведення реакції зазнавали перегрупування Дімрота, яке полягає у міграції тiazолільного замісника від циклічного атома Нітрогену до екзоциклічного з утворенням 2-(5-*R*-бензилтіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-онів.

Встановлено, що *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-хлорацетаміди реагують із сіркою та морфоліном з утворенням *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів, які при взаємодії з етилендіаміном та 1,3-пропілендіаміном були перетворені в *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксаміди та *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди відповідно.

Для подальшого пошуку нових високоактивних речовин ми застосували стратегію біоізостерних замінів, зокрема заміну бензенового фрагменту на тіофеновий. З цією метою були отримані амідні на основі 2-аміно-5-(*R*-бензил)тіазолів і тіофен-2-карбонової та 3-тіофен-2-ілакрилової кислот. Крім того, синтезовано амідні 4,5,6,7-тетрагідро-бензо[*b*]тіофен-3-карбонової та 3-хлоробензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислот.

Ми здійснили дизайн комбінаторної бібліотеки 2-*R*-бензилімідазо[2,1-*b*]тіазолу. Для цього дослідили взаємодію 2-амінотіазолів з бромацетофенонами та 3-бромацетилкумаринами. Встановлено, що реакція відбувається при кип'ятінні у середовищі етилового спирту. На першій стадії утворюються продукти алкілювання по циклічному атому Нітрогену. Їх в індивідуальному вигляді не виділяли. Подальше нагрівання реакційної суміші приводить до внутрішньомолекулярного приєднання екзоциклічної іміногрупи до карбонільної з відщепленням води та формуванням імідазо[2,1-*b*]тіазольного циклу.

Взаємодією 3-арил-2-хлорпропаналів з 1,3-дикарбонільними сполуками (метилацетоацетатом, ацетооцтовим та бензоїлоцтовим естерами) у спирті і за наявності водного аміаку в умовах реакції Ганча, отримано серію алкіл 4-*R*-бензил-2-метил/феніл-1*H*-пірол-3-карбоксилатів. Застосовуючи метод формілювання Вільсмаєра-Хаака, вони були перетворені з високими



виходами у алкіл 4-*R*-бензил-5-форміл-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати. Вони легко вступають у реакції конденсації, зокрема зі сполуками з активними метиленовими групами, що показано на прикладі взаємодії з ціаноцтовою кислотою та її похідними – етилціаноацетатом, малонодинітрилом, ціанацетамідом та тіоціанацетамідом. Алкіл 4-*R*-бензил-5-форміл-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати також реагують з деякими гетероциклічними сполуками, що містять у своїй структурі метиленовий фрагмент, зокрема з 5-метил-2,4-дигідро-3*H*-піразол-3-оном, утворюючи метил 4-*R*-бензил-2-метил-5-[(*Z*)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-4*H*-піразол-4-іліден)метил]-1*H*-пірол-3-карбоксилати.

Розвиваючи наші дослідження, у реакції з 3-арил-2-хлорпропаналями введено також арилсульфоацетони. Однак, як було встановлено, реакція не приводить до утворення піролів, а основним продуктом є 4-арилсульфоніл-2-*R*-бензил-2,3-дигідрофуран-3-оли, продукти перерваної реакції Фейст-Бенарі.

Здійснено аналіз лікоподібності синтезованих сполук із застосуванням правил Ліпінського і Вебера. Проведені розрахунки дозволяють констатувати, що для всіх сполук прогнозується висока біодоступність і вони є перспективними для біологічних випробувань.

Для всіх синтезованих сполук проведено дослідження біологічної активності. Вивчались протимікробна, протипухлинна та протизапальна дія. Вперше ідентифіковано: 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній клітин злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів з високою антимікробною активністю, 2 сполуки-хіти з високою протизапальною активністю.

На підставі досліджень протипухлинної активності можна констатувати, що протипухлинний ефект залежить від ліпофільності амідного фрагменту у молекулі. Сполуки, які містять ліпофільне аренове ядро чи довгий алкільний радикал, володіють, як правило, високою активністю. Натомість, якщо вони містять гідрофільний фрагмент, спостерігається часткова або у більшості випадків повна втрата активності.

Додатково для перевірки інгібіторної активності ЦОГ-1 та ЦОГ-2 (протизапальні мішені) проведено молекулярний докінг. Його результати показали, що енергії утворення комплексу ліганд – ЦОГ-2, для 2-[5-(4-хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід співмірні з відомими інгібіторами (кетопрофен, кетеролак, мефенамінова кислота, луміракоксіб) і є вищими, ніж для мелоксікаму та ібупрофену. Також було встановлено, що ця сполука не володіє необхідними параметрами для успішного зв'язування з активним сайтом мішені-ЦОГ-1.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт.

**Ключові слова:** органічний синтез, 2-амінотіазол, 4-тіазолідинон, імідазо[2,1-b]тіазол, пірол, ацилювання, аміноліз, реакція Фейст-Бенарі, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives / N.S. Finiuk, V.P. Hreniuh, Yu.V. Ostapiuk, V.S. Matiychuk, D.A. Frolov, M.D. Obushak, R.S. Stoika, A. M. Babsky // Biopolymers and Cell. – 2017. – Vol. 33. – No. 2. – P. 135–146. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних.*
2. Синтез та протипухлинна активність 6-(H/Me)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів / Ю.В. Остап'юк, Д.А. Фролов, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 2 (42). – С.19-25. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, узагальнення результатів біологічної активності.*
3. Синтез та антимікробні властивості 5-(4-R-бензил)-2-тіазоліламідів 5-ариліденроданін-3-алканкарбонових кислот / Д.А. Фролов, В.Я. Горішній О.О. Бліндер, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2017. – №3 (43). – С.17-24. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
4. Synthesis and antitumor activities of new N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl) acetamides / Y.V. Ostapiuk, D.A.Frolov, R.Y. Vasylyschyn, V.S. Matiychuk. // Biopolymers and Cell. – 2018. – Vol. 1. – P. 59-71. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка статті до друку.*

5. Синтез та первинна оцінка протизапальної активності 1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-карбоксамідів / В.Я. Горішній, Д.А. Фролов, І.О. Нектегаєв, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 2. – С. 5-10. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка статті до друку.*
6. Selective Formation of Products of Interrupted Feist-Benary Reaction under the Conditions of Hantzsch Pyrrole Synthesis / V.S. Matiichuk, D.A. Frolov, N.T. Pokhodylo, V.V. Pavlyuk, M.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 54, No. 5. – P. 799–801. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних.*
7. Синтез та протипухлинна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2- та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів / Ю.В. Остап'юк, Д.А. Фролов, В.Е. Скробала, А.М. Бабський, В.С. Матійчук // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун. Сер.: хімія. – 2016. – № 23. – С. 21-25. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, узагальнення результатів біологічної активності.*
8. Синтез та протипухлинна активність похідних 4- бензилпіролу / Р. Мартяк, Д. Фролов, В. Матійчук, М. Обушак // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. – 2018. – Випуск 59. Ч. 2. – С. 276-285. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
9. 5-Аміно-2-арил-2Н-[1,2,3]триазол-4-карбонові кислоти на основі арендіазонієвих солей / Д.А. Фролов, В.В. Горішній, В.С. Матійчук // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. М 351 (Полтава, 19-23 вересня 2016 р.) – Полтава: Полтавський національний педагогічний університет ім. В.Г. Короленка, 2016. – С. 267. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
10. Синтез та протипухлинна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2- та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів / Д.А. Фролов, В.С. Матійчук // Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2017): збірник тез доповідей Десятої Української наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю, 27–29 березня 2017 р., м. Вінниця. Донецький національний університет імені Василя Стуса – Вінниця, ТОВ "Нілан-ЛТД", 2017. – С. 142. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
11. Протипухлинна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2- та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів / В.С. Матійчук, Д.А. Фролов, Ю.В. Остап'юк // Збірник наукових праць, XVI Наукова конференція "Львівські хімічні читання - 2017", 28-31 травня 2017р., м. Львів. – С. 024. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*

12. Протипухлинна активність амідів бензо[1,2,3]тіадіазол-6-карбонової кислоти / Д.А. Фролов, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». М 341 (Яремче, 12-16 вересня 2017 р.) – Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 2017. – С. 134. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*
13. Синтез та протизапальна активність N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів / В.Я. Горішній, Д.А. Фролов, І.О. Нектегаєв, В.С. Матійчук // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27-28 вересня 2018 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – С. 3. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка тез до друку.*

## ANNOTATION

**D. A. Frolov.** 3-Aryl-2-chloropropanals in the synthesis of biologically active heterocyclic compounds. - Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – Ivan Franko National University of Lviv, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to the molecular design of biologically active substances based on 3-aryl-2-chloropropanals. After conducting a systematic analysis of literature sources and available scientific electronic databases, the objects of research were selected, the directions of research were determined. We synthesized 3-aryl-2-chloropropanals by the reaction of arenediazonium chlorides with acrolein under conditions of cuprocatalysis. The reaction takes place in water-acetone solution in the presence of copper (II) chloride as a catalyst. This method of synthesis is certainly noteworthy, because of the limited variety of  $\alpha$ -halogen-substituted aldehydes used to obtain the thiazole derivatives by the Hantzsch method.

3-Aryl-2-chloropropanals were investigated as synthetic equivalents of bielectrophilic synthon  $[C_2]_2^{2+}$  in reactions with synthetic equivalents of

binucleophilic  $[SN]_3^{2-}$  syntons. Their reaction with thiourea was studied and it was found that it passes with the formation of 2-amino-5-(R-benzyl)thiazoles. The interaction of 3-aryl-2-chloropropanals with arylthioureas was also studied. They are less active in this reaction, in comparison with unsubstituted thiourea, but thiazole derivatives are retrieved in this case as well with high yields. The reaction proceeds selectively: the thiazole cycle is formed with the participation of a more nucleophilic nitrogen atom. Only 2-arylamino-5-arylmethylthiazoles are formed, no isomeric imino derivatives were detected.

We studied 2-amino-5-R-benzothiazoles in acylation and alkylation reactions. Acid chlorides were generally used as acylating agents. This interaction was performed in dioxane at room temperature in the presence of triethylamine as a base. Acetic, isobutyric, isovaleric, enanthic, cyclohexanoic and substituted benzoic acid chlorides were used. Cyanoacetic acid chloride is a hard-to-reach and unstable substance so cyanoacetylation was performed using 1-cyanoacetyl-2,5-dimethylpyrazole. Phthalimides were obtained by short-term melting of the corresponding aminothiazoles with phthalic anhydride.

One of the ways of "forward synthetic analysis" of heterocyclic amines involves their transformation into chloroacetyl derivatives, followed by "diversity-oriented" synthesis of combinatorial libraries. We have implemented this strategy for 2-amino-5-R-benzylthiazoles. Chloroacetamides based on them were obtained by chloroacetylation of the corresponding aminothiazoles with chloroacetyl chloride in dioxane in the presence of triethylamine. The yields of the reaction products were 68-91%.

We investigated N-(5-R-benzylthiazolyl-2)-2-chloroacetamides in the reaction with phenols, aromatic amines and heterocyclic mercaptans. 2-mercaptopyrimidines, 1-aryl-5-mercaptotetrazoles and 1-allyl-2-mercaptotriazoles were used for this purpose. As a result, the combinatorial library of N-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-aryloxyacetamides, N-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-arylaminoacetamides, and N-[5-(R-benzyl)-thiazol-2-yl]-2-R1-sulfonylacetamide were prepared.

We also investigated the reaction of N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-chloroacetamides with potassium thiocyanate. This process begins as a nucleophilic substitution of chlorine by a thiocyanate group, accompanied by spontaneous cyclization, with the formation as intermediates of 3-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-iminothiazolidin-4-ones. Under the reaction conditions, they underwent Dimroth rearrangement, which consists of the migration of the thiazolyl substituent from the cyclic Nitrogen atom to the exocyclic one with the formation of 2-(5-R-benzylthiazol-2-ylimino) thiazolidin-4-ones.

It was found that N- (5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-chloroacetamides react with sulfur and morpholine to form N-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides, which upon reaction with ethylenediamine and 1,3-propylenediamine were converted to N- (5-R-benzylthiazol-2-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazole-2-carboxamides and N-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2-carboxamides, respectively.

For the further research of new highly active substances, we used a strategy of bioisostere substitutions, in particular the replacement of the benzene group with thiophene. For this purpose, amides based on 2-amino-5- (R-benzyl) thiazoles and thiophene-2-carboxylic and 3-thiophen-2-ylacrylic acids were obtained. In addition, amides of 4,5,6,7-tetrahydro-benzo [b] thiophene-3-carboxylic and 3-chlorobenzo [b] thiophene-2-carboxylic acids were synthesized.

We designed a combinatorial library of 2-R-benzylimidazo [2,1-b] thiazole. To do this, the interaction of 2-aminothiazoles with bromoacetophenones and 3-bromoacetyl coumarins was investigated. The reaction proceeds in boiling ethyl alcohol. In the first stage, the products of alkylation on the cyclic nitrogen atom are formed. They haven't been isolated individually. Further heating of the reaction mixture leads to the intramolecular addition of the exocyclic imino group to the carbonyl group with water cleavage and the formation of the imidazo [2,1-b] thiazole cycle.

The reaction of 3-aryl-2-chloropropanals with 1,3-dicarbonyl compounds (methylacetoacetate, acetoacetic and benzoylacetic esters) in ethyl alcohol and in

the presence of aqueous ammonia under the conditions of the Hantzsch reaction, obtained a series of alkyl 4-R-benzyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylates. Using the Vilsmeier-Haack formylation method, they were converted with high yields to alkyl-4-R-benzyl-5-formyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylates. They readily enter into the condensation reaction, in particular with compounds with active methylene groups, as shown by the example of interaction with cyanoacetic acid and its derivatives - ethyl cyanoacetate, malononitrile, cyanoacetamide and thiocyanacetamide.

Alkyl-4-R-benzyl-5-formyl-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylates also react with some heterocyclic compounds containing a methylene group in their structure, in particular with 5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one to form methyl 4-R-benzyl-2-methyl-5-[(Z)-(3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) methyl]-1H-pyrrole-3-carboxylates.

Developing our research, arylsulfoacetones were also studied in the reaction with 3-aryl-2-chloropropanals. However, it was found that the reaction does not lead to the formation of pyrrole, and the main product is 4-arylsulfonyl-2-R-benzyl-2,3-dihydrofuran-3-ol, products of the interrupted Feist-Benary reaction.

The druglikeness of the synthesized compounds was analyzed using Lipinski and Weber rules. The calculations allow us to state that high bioavailability is predicted for all compounds and they are promising for biological tests.

A study of the biological activity was performed for all synthesized compounds. Antimicrobial, antitumor and anti-inflammatory effects were studied. For the first time identified: 15 hit compounds with high antitumor activity against a wide range of malignant tumor cell lines, 5 hit compounds with high antimicrobial activity, 2 hit compounds with high anti-inflammatory activity.

Based on studies of antitumor activity, it can be stated that the antitumor effect depends on the lipophilicity of the amide fragment in the molecule. Compounds containing a lipophilic arene nucleus or a long alkyl radical generally have high activity. Instead, if they contain a hydrophilic moiety, there is a partial or in most cases complete loss of activity.

Additionally, molecular docking was performed to test the inhibitory activity of COX-1 and COX-2 (anti-inflammatory targets). As a result the energies of formation of the ligand-COX-2 complex for 2-[5-(4-chlorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-N-[5-(4-methylbenzyl)-thiazol-2-yl] acetamide are compatible with known inhibitors (ketoprofen, ketorolac, mefenamic acid, lumiracoxib) and are higher than for meloxicam and ibuprofen. It was also found that this compound does not have the necessary parameters to successfully bind to the active site of the target-COX-1.

Based on the dissertation research results, 13 scientific works were published.

**Keywords:** organic synthesis, 2-aminothiazole, 4-thiazolidinone, imidazo [2,1-b] thiazole, pyrrole, acylation, aminolysis, Feist-Benary reaction, spectral



## ЗМІСТ

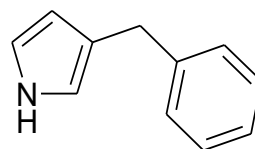
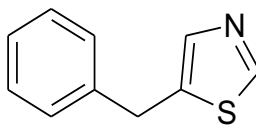
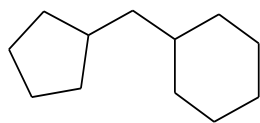
|                                                                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВСТУП .....                                                                                                                                                                                                    | 15  |
| РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД .....                                                                                                                                                                              | 18  |
| 1.1 Препаративні методи отримання 3-арил-2-хлорпропаналів .....                                                                                                                                                | 18  |
| 1.2 Синтез гетероциклів з використанням 3-арил-2-хлорпропаналів та їх біологічна активність .....                                                                                                              | 19  |
| 1.3 Синтез похідних 2-аміно-5- <i>R</i> -бензилтіазолу .....                                                                                                                                                   | 27  |
| 1.4 Біологічна активність амідів на основі 2-аміно-5-бензилтіазолів ...                                                                                                                                        | 31  |
| 1.5 Синтез та біологічна активність бензилзаміщених похідних пірол-3-карбонових кислот та споріднених структур .....                                                                                           | 35  |
| РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ 3-АРИЛ-2-ХЛОРПРОПАНАЛІВ ТА 2-АМІНО-5- <i>R</i> -БЕНЗИЛТІАЗОЛІВ .....                                                                                                                           | 42  |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2 .....                                                                                                                                                                                    | 47  |
| РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ <i>N</i> -(5- <i>R</i> -БЕНЗИЛ)-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛКАРБОКСАМІДІВ .....                                                                                                    | 48  |
| 3.1 Синтез та біологічна активність <i>N</i> -(5- <i>R</i> -бензил)-1,3-тіазол-2-ілкарбоксамідів аліфатичного і ароматичного рядів .....                                                                       | 48  |
| 3.2 Синтез <i>N</i> -(5- <i>R</i> -бензилтіазол-2-іл)-2-арилокси/феніламіно/гетерилсульфаніацетамідів та їх біологічна активність .....                                                                        | 66  |
| 3.3 Синтез 2-[5- <i>R</i> -бензилтіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-онів і їх протимікробна та протипухлинна активність .....                                                                                       | 106 |
| 3.4 Синтез та біологічна активність <i>N</i> -[5-( <i>R</i> -бензил)тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів та 4,5-дигідро-1 <i>H</i> -імідазол-2- і 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів ..... | 110 |
| 3.5 Синтез та протипухлинна активність амідів ціанкоричної кислоти та їхніх індольних аналогів .....                                                                                                           | 119 |
| 3.6 SAR аналіз протипухлинної активності сполук <b>3.1–3.27</b> .....                                                                                                                                          | 124 |
| 3.7 Синтез та біологічна активність амідів кислот тіофенового ряду ...                                                                                                                                         | 126 |
| 3.8 Синтез та біологічна активність амідів 1,2,3-бензотіадіазол-7-                                                                                                                                             | 144 |

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| карбонової кислоти .....                                                 |     |
| 3.9 Синтез та біологічна активність амідів кислот 4-тіазолідонового ряду | 149 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3 .....                                              | 163 |
| РОЗДІЛ 4 СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ                              |     |
| ПОХІДНИХ 2-R-БЕНЗИЛІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗОЛУ .....                      | 164 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4 .....                                              | 174 |
| РОЗДІЛ 5 СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕСТЕРІВ 4-                      |     |
| БЕНЗИЛПРОЛ-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ .....                                    | 175 |
| ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5 .....                                              | 185 |
| РОЗДІЛ 6 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....                                  | 186 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....                                                  | 227 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....                                         | 228 |

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Пошук нових лікарських засобів (ЛЗ) є одним із найважливіших напрямків розвитку органічної, біоорганічної, медичної та фармацевтичної хімії. За різними даними на початок ХХІ століття приблизно дві третини найчастіше вживаних синтетичних ЛЗ належать до гетероциклів, більшість із яких – п'яти- та шестичленні. Вони є складовими таких первинних метаболітів як білки та нуклеїнові основи. Серед вторинних метаболітів також знайдено значну кількість сполук, що містять згадані цикли.

У кінці минулого століття було сформульовано концепцію привілейованих структур для відбору перспективних речовин, їх цілеспрямованого синтезу та біологічного скринінгу. Зокрема, *Bemis G.W.* та *Murcko M.A.* [J. Med. Chem. 1996, 39, 2887] проаналізували 5120 структур ЛЗ з бази даних Comprehensive Medicinal Chemistry та ідентифікували серед них 1179 топологічних молекулярних каркасів; 32 з яких наявні у більше ніж половині ЛЗ та отримали назву привілейованих. Серед таких каркасів – п'яти- і шестичленні цикли, розділені метиленовим містком. Цей молекулярний каркас є, зокрема, у 5-бензилтіазолі та 3-бензилпіролі. Синтезу сполук такого типу та дослідженню їхньої біологічної активності присвячена дана дисертаційна робота.



13 місце за розповсюдженістю  
серед лікарських засобів

Успіх пошуку нових ЛЗ залежить від доступності бібліотек органічних, зокрема гетероциклічних, речовин. Для успішного їх синтезу необхідні високореакційноздатні, як правило, поліфункціональні реагенти. До таких належать  $\alpha$ -галогенокарбонільні сполуки. Вони виступають як біцентрові електрофільні реагенти і мають широке застосування в органічному синтезі, зокрема, для одержання азагетероциклів, що виявляють біологічну активність. Такими реагентами у нашому дослідженні слугували 3-арил-2-хлорпропаналі.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконувалась у рамках проєктів "Синтез та дослідження біологічної активності, хіміко-аналітичних властивостей похідних 1,3-тіазолу та 4-азолідону з використанням авторського обладнання" (№ держреєстрації 0106U001305), Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакоформними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей" (№ держреєстрації 0115U003258).

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи був синтез похідних тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу на основі 3-арил-2-хлорпропаналів та пошук високоактивних і малотоксичних сполук серед зазначених гетероциклів як потенційних ЛЗ.

Для досягнення цієї мети поставлено наступні завдання:

- застосувати 3-арил-2-хлорпропаналі у реакціях гетероциклізації;
- провести молекулярний дизайн та здійснити синтез нових комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу;
- здійснити *in silico* дослідження синтезованих сполук та визначити їх відповідність критеріям лікоподібності;
- для синтезованих сполук дослідити протипухлинну, протимікробну та протизапальну активності;
- провести аналіз кореляції "структура – активність" і виділити "сполуки-хіти" для подальших поглиблених досліджень.

Об'єктами дослідження були реакції [2+3]-циклоконденсації, ацилювання, *N*- та *S*-алкілювання, Кньюенагеля.

**Предмет дослідження:** бензилзаміщені похідні тіазолу та піролу як потенційні біологічно активні речовини.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено методологію та здійснено рідкофазовий синтез комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу з бензильним радикалом у молекулах. Здійснено аналіз їх лікоподібності. Проведено дослідження біологічної активності

синтезованих сполук. Вперше ідентифіковано 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів – з антимікробною та 2 – із протизапальною дією. Знайдено сполуки, які проявляють протипухлинну дію щодо окремих ліній злоякісних пухлин у концентраціях  $< 10$  нМ. На основі аналізу кореляції "структура – дія" запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних агентів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено методи синтезу та перетворень (5-R-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів та естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти. Відібрано нові високоефективні сполуки з протипухлинною, протимікробною та протизапальною активністю, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. Встановлено низку закономірностей у контексті залежності «структура – дія» і прогностичні характеристики для молекулярного дизайну потенційних «лікоподібних» молекул.

**Особистий внесок здобувача.** Автор виконав експериментальну частину роботи, узагальнив результати та сформулював положення і висновки, які виносяться на захист. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, з якими проводились спільні фізико-хімічні та біологічні дослідження.

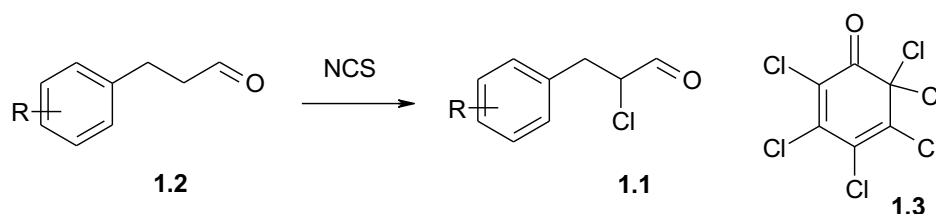
**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичних конференціях: "Проблеми та досягнення сучасної хімії" (Одеса, 2016), "Українській конференції з органічної хімії", (Полтава, 2016), "Хімічні проблеми сьогодення" (Вінниця, 2017), "Львівські хімічні читання" (Львів, 2017), "Домбровські хімічні читання" (Яремче, 2017), "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (Тернопіль, 2018).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях та 5 тез доповідей.

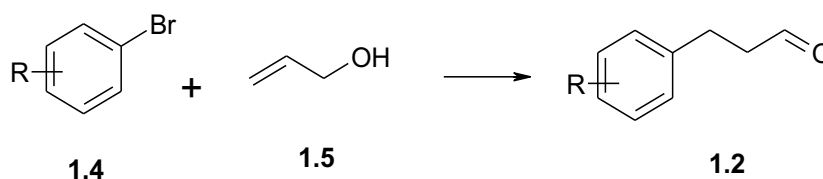
## РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 1.1 Препаративні методи отримання 3-арил-2-хлорпропаналів

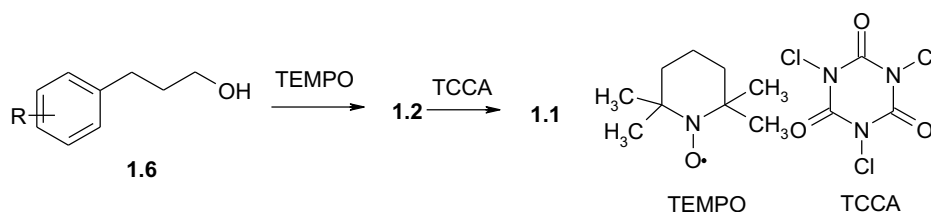
У синтезі 3-арил-2-хлорпропаналів **1.1** використовувались різноманітні методи. Передусім, це галогенування 3-арилпропаналів **1.2**. Для цього як хлоруючий агент найчастіше використовувався *N*-хлорсукцинімід [1-4]. У роботі [5] для таких цілей брали 2,3,4,5,6,6-гексахлороциклогекса-2,4-діон **1.3**.



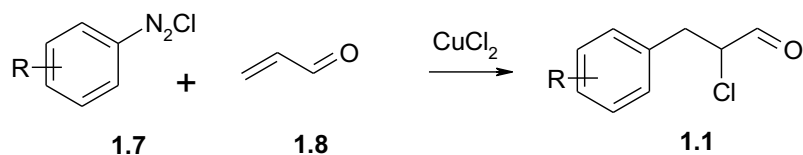
Основним методом отримання вихідних 3-арилпропаналів **1.2** є паладійкаталітичне арилювання алілового спирту **1.5** арилбромідами **1.4** в умовах реакції Хека [6].



Описаний також однореакторний метод отримання **1.1** з 3-фенілпропанолу **1.6** [6]. Згідно з ним, спочатку здійснили окиснення згаданого спирту за допомогою (2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-іл)оксиду (TEMPO), а потім хлорування отриманого альдегіду трихлорізоціануровою кислотою (ТССА).

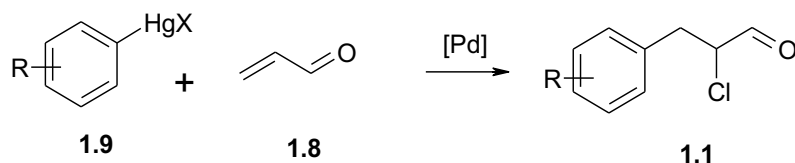


Потужною альтернативою прямого хлорування згаданих альдегідів **1.2** є хлорарилування акролеїну **1.8** за реакцією Меєрвейна з використанням арендіазонієвих солей **1.7** [7-13].

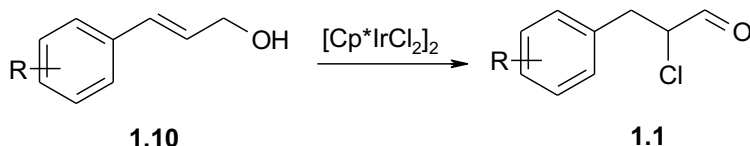


Метод має важливу перевагу. Завдяки широкій доступності вихідних ароматичних амінів в арильний фрагмент можна вводити різноманітні радикали. Реакцію проводять у м'яких умовах – водно-ацетоновому середовищі, як правило за кімнатної температури.

Замість діазонієвих солей можна використовувати похідні арилртуті **1.9** [14, 15]. При арилюванні акролеїну за їх допомогою в умовах реакції Хека також утворюються 3-арил-2-хлоропропаналі **1.1**. Проте через значну токсичність солей ртуті цей метод має обмежене застосування.

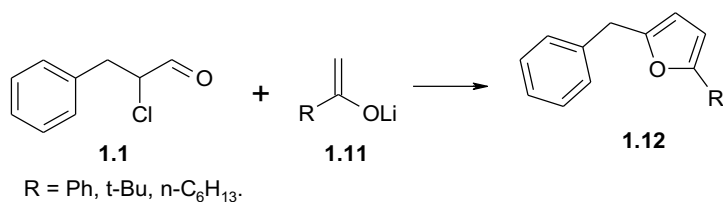


Описаний також метод синтезу 3-арил-2-хлоропропаналів **1.1** з використанням як вихідної речовини коричневого спирту **1.10** [16]. При дії на нього  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  відбувається 1,3 зсув гідрогену з одночасним хлоруванням.

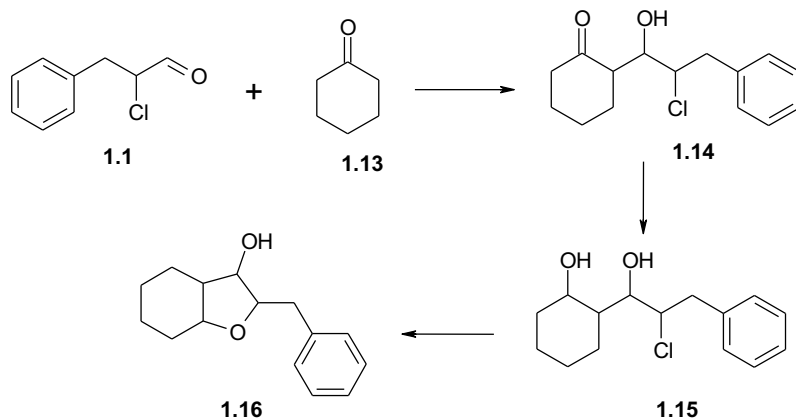


## 1.2 Синтез гетероциклів з використанням 3-арил-2-хлорпропаналів та їх біологічна активність

3-Арил-2-хлорпропаналі вивчені в різноманітних реакціях циклізації, що призводять до утворення п'яти- та шестичленних гетероциклів. Так, у роботі [17] описано мультиграмовий метод синтезу фуранів за допомогою реакції Фейст–Бенарі. Зокрема, при взаємодії 3-феніл-2-хлорпропаналю **1.1** з літійєнолятами **1.11**, отриманими на основі метилкетонів, було синтезовано 2-бензил-5-фенілфурани **1.12** з виходами 40-60%.

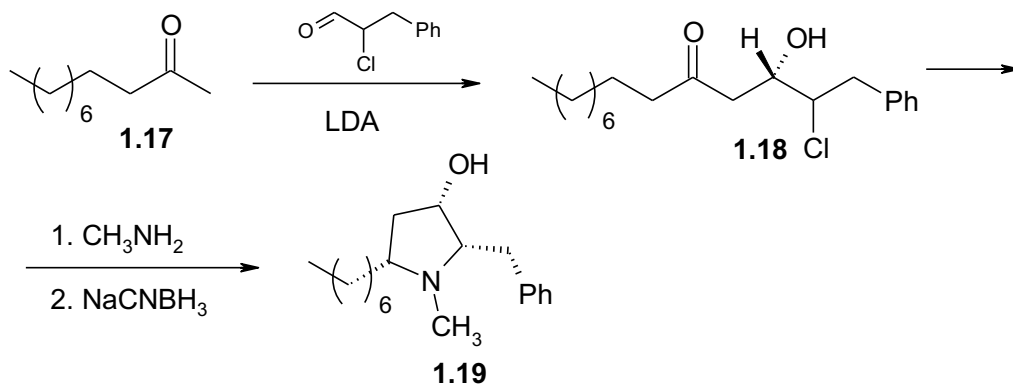


Аналогічні взаємодії досліджувались і авторами роботи [18]. Ними показано, що при взаємодії 3-феніл-2-хлорпропаналью **1.1** з циклогексаноном **1.13** відбувається альдольна конденсація з утворенням хлороальдолу **1.14**, який легко відновлюється до відповідного хлородіолу **1.15** при дії  $\text{NaBH}_4$ . Останній при кип'ятінні у воді циклізується з утворенням суміші стереоізомерних 8-бензил-7-гідрокси-9-оксабіцикло[4.3.0]нонанів **1.16**.



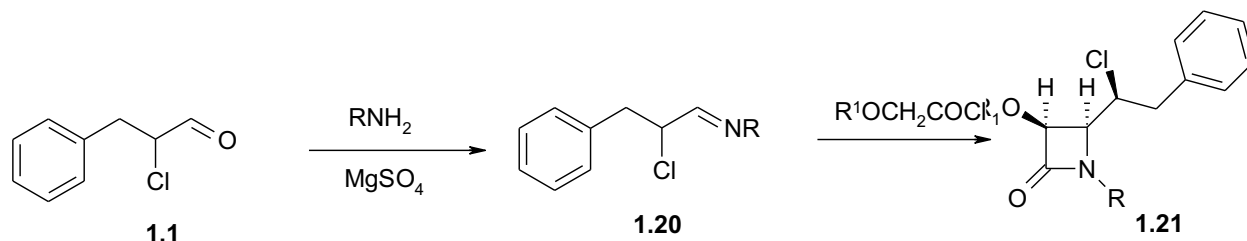
Отримане тетрагідрофуранове похідне містить у своїй структурі фрагмент cheimonophyllon E.

3-Феніл-2-хлорпропаналь **1.1** використано у синтезі природного алкалоїду (+)-Preussin **1.19** [19]. Як і у вищезгаданому методі синтезу, першою стадією є реакція альдольної конденсації. Другим компонентом цієї реакції є метилнонанкетон **1.17**. Утворений хлорокетоспирт **1.18** циклізували з метиламіном у присутності  $\text{NaCNBH}_3$  з утворенням цільового алкалоїду.

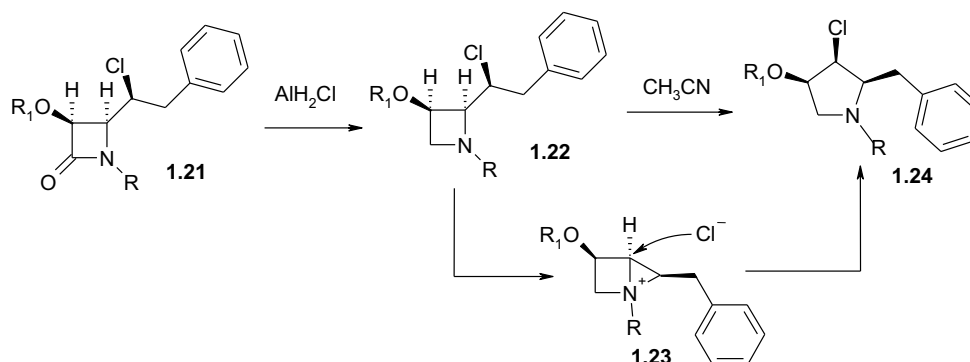




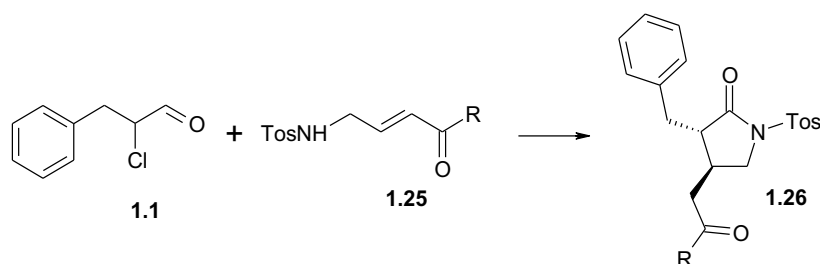
Бензил заміщені піроли **1.24** були синтезовані й авторами роботи [20]. Показано, що 3-феніл-2-хлорпропаналь **1.1** реагує з аліфатичними амінами з утворенням відповідних азометинів **1.20**. Останні циклізуються з алкоксиацетилхлоридами з утворенням (3S,4S)-4-[(1S)-1-хлороалкіл]азатедин-2-онів **1.21** з виходами 60-63%.



Карбонільна група отриманого азатедин-2-ону **1.21** легко відновлюється при дії  $\text{AlH}_2\text{Cl}$  до азатедину **1.22**, який при довготривалому кип'ятінні в ацетонітрилі рециклізується через циклічний азатединієвий іон **1.23** з утворенням нових хіральних (2R,3S,4R)-2-бензил-3-піролідинів **1.24**.

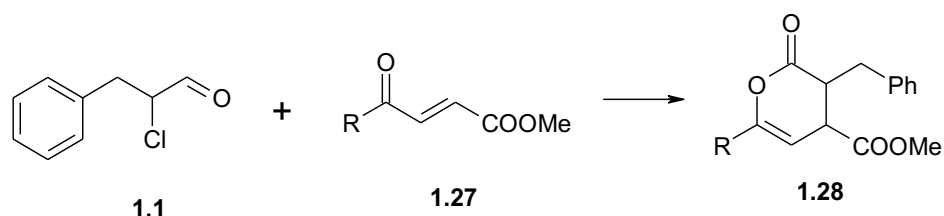


Бензилпіролідони **1.26** утворюються також при взаємодії тозильованих  $\gamma$ -аміно- $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів **1.25** з 3-феніл-2-хлорпропаналем **1.1** [21]. Зазначене [2+3] анелювання каталізується гетероциклічними карбенами, які були генеровані з четвертинних триазолієвих солей.

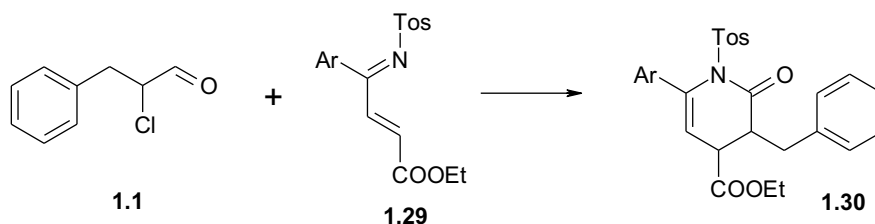


Ряд робіт присвячено отриманню похідних пірану [22-26]. Встановлено, що 3-феніл-2-хлорпропаналь **1.1** вступає у реакцію

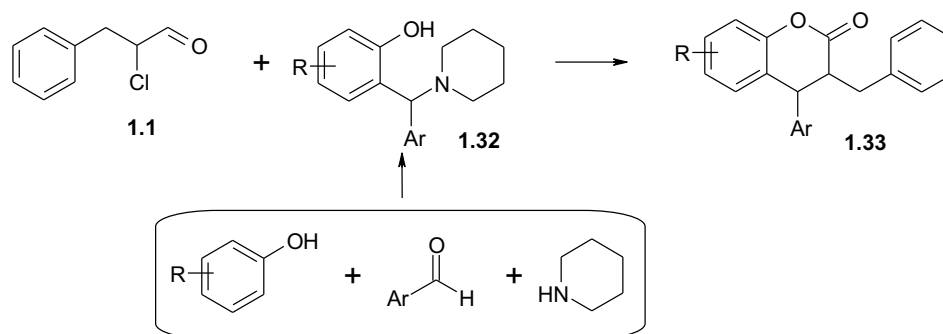
оксидієнового синтезу з естерами 3-ацилакрилової кислоти **1.27** з утворенням естерів 2-оксо-3,4-дигідро-2H-піран-4-карбонової кислоти **1.28**. Як і в попередньому випадку, реакція каталізується карбенами, які також були генеровані з четвертинних піразолієвих та триазолієвих солей.



За аналогічною схемою реагують і  $\alpha,\beta$ -ненасичені іміни **1.29** з 3-феніл-2-хлорпропаналем. У результаті такої реакції утворюються естери 3-бензил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідропіридин-4-карбонової кислоти **1.30** [27, 28]. Подібна реакція описана і в роботі [29]. У всіх випадках також використовували каталіз карбенами.

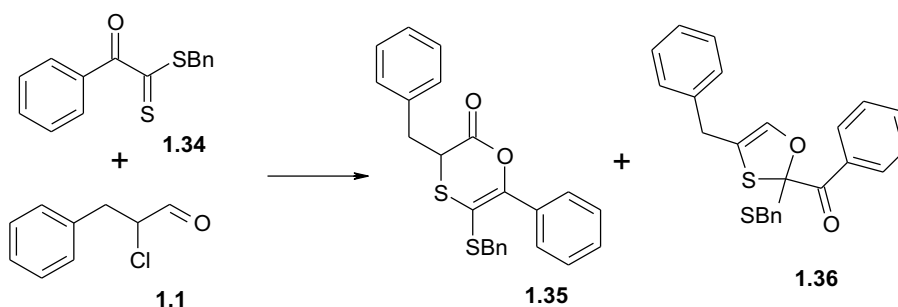


Каталіз карбенами був застосований і в синтезі дигідрокумаринів [30]. Показано, що 3-феніл-2-хлорпропаналь **1.1** реагує з *орто*-гідроксибензгіділаминами **1.32** з утворенням відповідних бензилзаміщених дигідрокумаринів **1.33**. *Орто*-гідроксибензгіділаміни, в свою чергу, отримували взаємодією активованих фенолів з ароматичними альдегідами та піперидином.

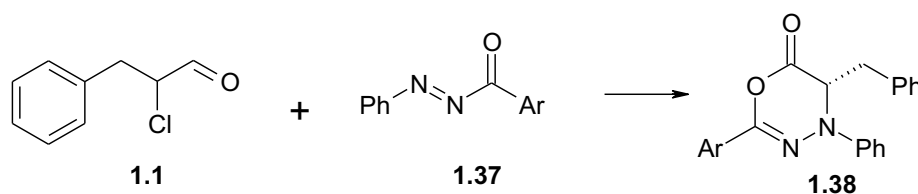


У роботі [31] досліджено взаємодію 3-феніл-2-хлорпропаналю **1.1** з тіоестерами **1.34** у присутності *N*-гетероциклічних карбенів. Встановлено, що

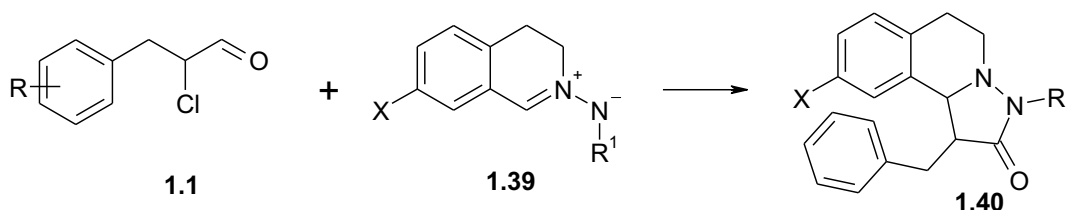
в результаті такої реакції відбувається [4+2] анелювання з утворенням переважно 1,4-оксатин-2(3H)-онів **1.35**. Водночас, за відсутності каталізатора має місце [3+2] анелювання з утворенням 1,3-оксотіолів **1.36**.



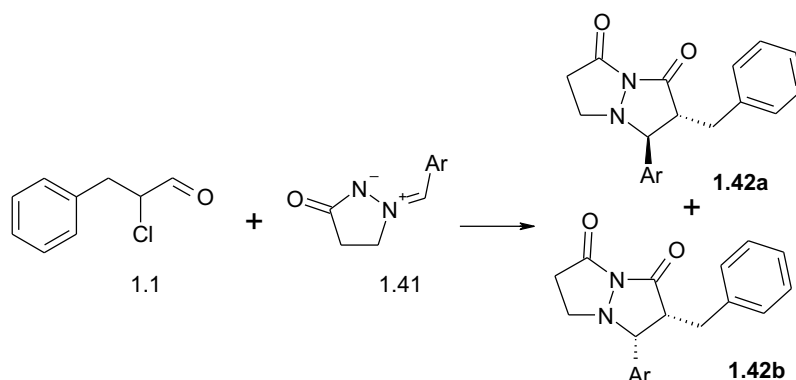
Ще одна робота присвячена дослідженню гетероциклічних карбенів як каталізаторів [32]. Показано, що 3-феніл-2-хлорпропаналь **1.1** як прекурсор дієнофілу взаємодіє з оксадіазенами з утворенням похідних 1,3,4-оксадіазин-4-ону **1.38**. Реакція відбувається з високою енантіоселективністю (> 99%) та прекрасними виходами (> 93%).



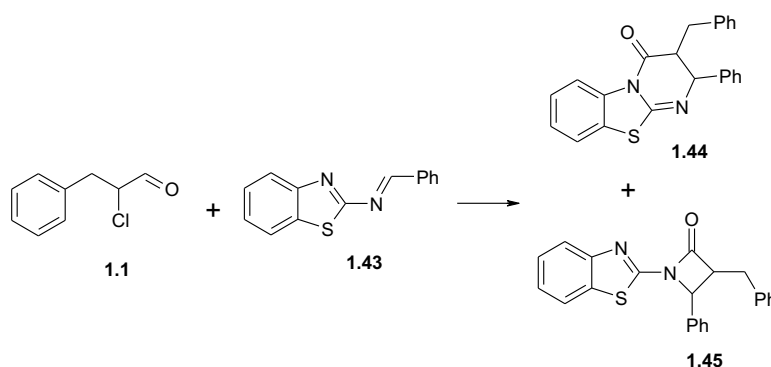
Азометиніміни **1.39** реагують з 3-арил-2-хлорпропаналями **1.1** за реакцією [2+3] циклоконденсації з утворенням трициклічних піразолідинонів **1.40** з також доброю діастереоселективністю та високою енантіоселективністю [33].



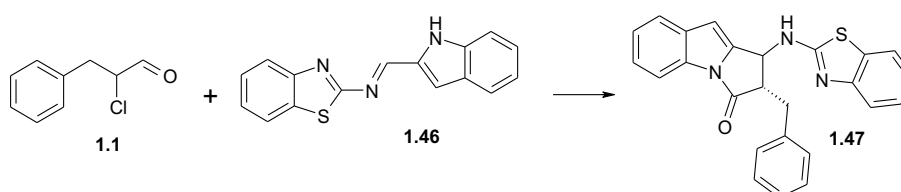
Аналогічна реакція описана для азометинів піразолідонового ряду [34]. Схема відповідної реакції наведена нижче.



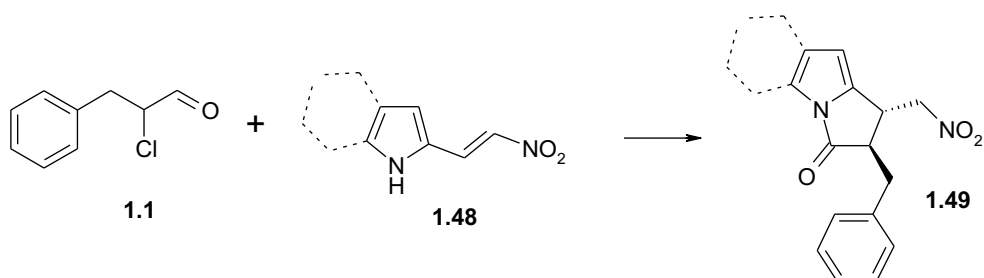
Іміни, отримані на основі 2-амінобензотіазолу **1.43** в умовах карбенкаталітичної реакції, також взаємодіють з 3-феніл-2-хлорпропаналем **1.1**. Реакція не є хеміоселективною, має місце утворення похідних бензтіазолпіримідону **1.44** та азатенідонів **1.45** [35].



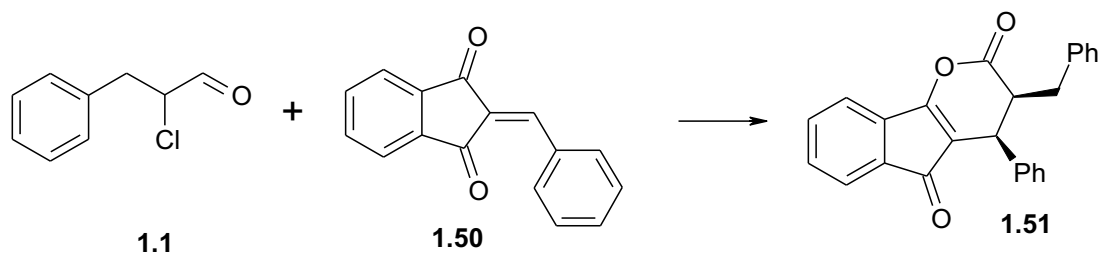
Подібна реакція на основі імінів, отриманих з 2-індолкарбальдегідів, відбувається за іншим напрямком – гетероциклізація здійснюється за участю NH-групи індольного циклу [35].



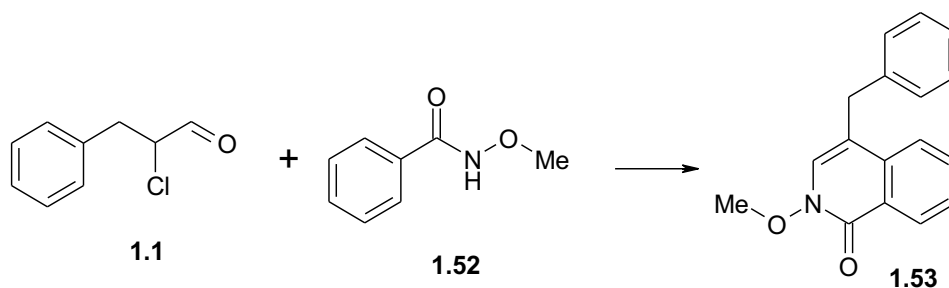
Нітровінілпіроли та нітровініліндоли **1.48** реагують з 3-феніл-2-хлорпропаналем **1.1** з утворенням піроло[1,2-а]індолів та їх бензоаналогів **1.49** [36].



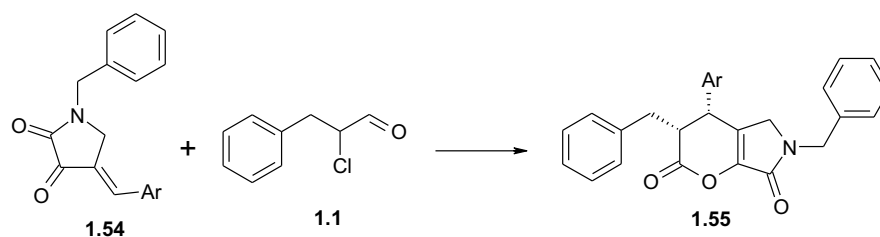
Ряд інших робіт присвячений анелюванню за участю *N*-ариліденових похідних гетероциклів. Вони також відбуваються з участю *N*-гетероциклічних карбенів як каталізаторів. Зокрема, 2-бензиліденіндан-1,3-діон **1.50** вивчений у реакції з 3-феніл-2-хлорпропаналем **1.1**. У даному випадку відбувається анелювання піранового циклу з утворенням інденопіранів **1.51** [37].



При взаємодії 3-феніл-2-хлорпропаналю **1.1** з *N*-метоксиамідами **1.52** відбувається реакція анелювання з утворенням ізохінолонів **1.53** [38]. Процес каталізується родієвими комплексами при дії мікрохвильового опромінення.

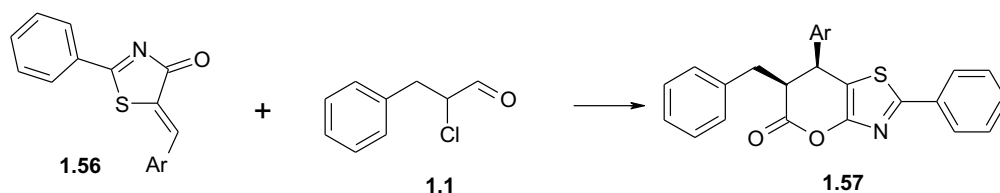


4-Арилідензаміщені-2,3-пірол-2,3-діони **1.54** реагують з 3-феніл-2-хлорпропаналем **1.1** з утворенням біциклічних дигідропіранонів **1.55** [39]. Виходи продуктів реакції, визначені методом HPLC, становили у більшості випадків > 99%. Аналогічного роду взаємодії досліджувались і авторами роботи [40].

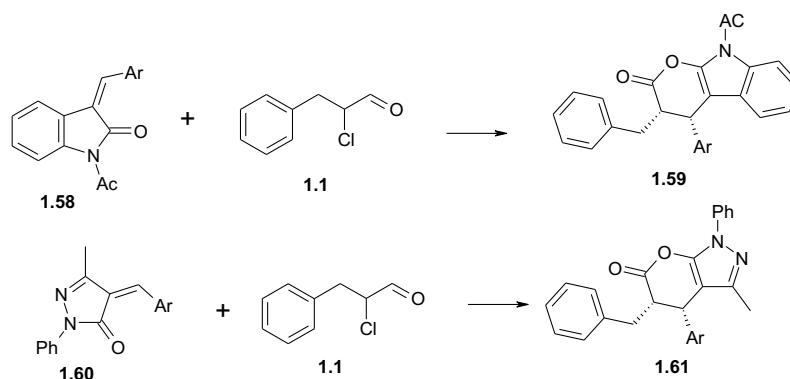


Анелювані пірани отримано і на основі ряду інших ариліденових похідних гетероциклів. Зокрема, при взаємодії 5-ариліден-2-фенілтіазол-4-

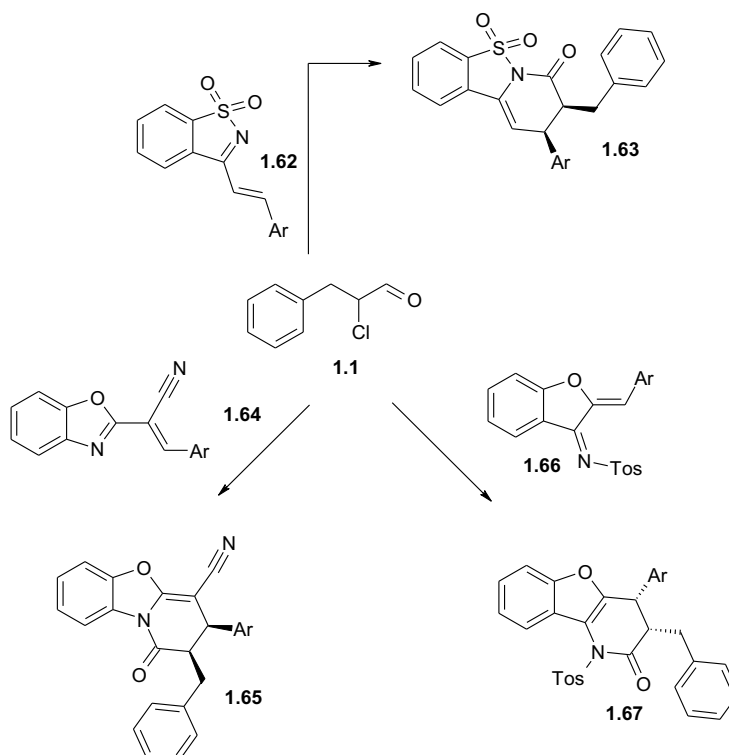
ону **1.56** з 3-феніл-2-хлорпропаналем **1.1** утворюються похідні 6,7-дигідропірано[2,3-d]тіазол-5-ону **1.57** [41].



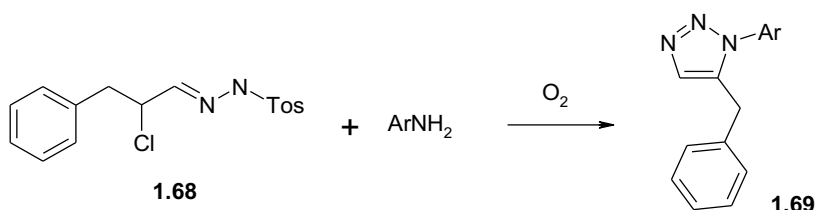
За тим же принципом реагують і арилідензаміщені 1,3-дигідроіндол-2-они **1.58** [42] та 2,4-дигідропіразол-3-они **1.60** [43].



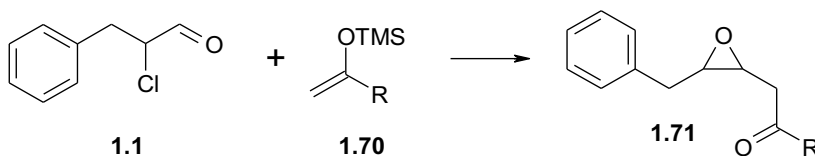
Реакції, каталізовані N-гетероциклічними карбенами, описані й у синтезі різноманітних похідних 2-піридону. Вивчались як реагенти заміщені 3-стирилбензо[d]ізотіазол-1,1-діоксиди **1.62** [44], 2-бензооксазол-2-іл-3-арилакрілонітрили **1.64** [41], N-тозилзовані 2-бензиліден-3-імінобензофурани **1.65** [45]. Схеми відповідних реакцій наведено нижче.



Тозилгідразон 3-феніл-2-хлорпропаналь **1.68** при взаємодії з ароматичними амінами в аеробних умовах циклізується з утворенням 1,5-дизаміщених-1,2,3-триазолів **1.69** з виходами 35-81%. Реакції сприяють електронодонорні замісники в ароматичному аміні [46].



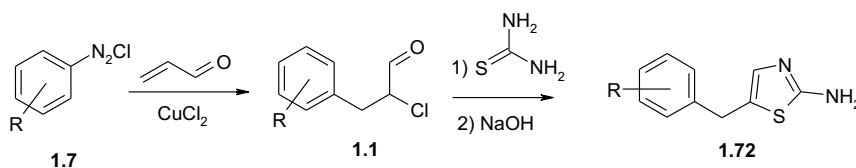
3-Феніл-2-хлорпропаналь **1.1** реагує з сіліловими естерами енолів в умовах реакції Макаями з утворенням відповідних епоксидів **1.71**.



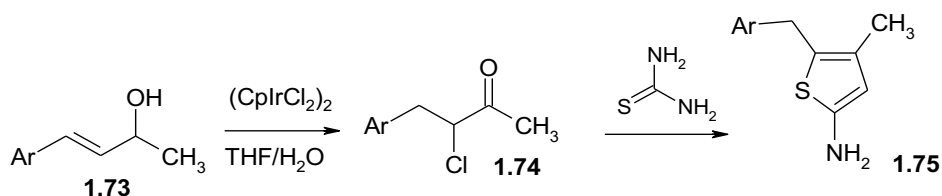
Останні в багатьох випадках не виділяють, а піддають розщепленню епоксидного фрагменту з утворенням відповідних хлоргідринів [47].

### 1.3 Синтез похідних 2-аміно-5-R-бензилтіазолу

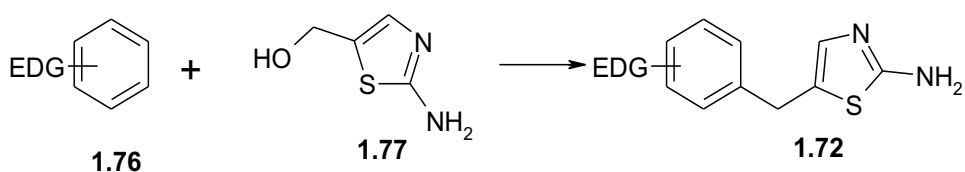
Існує три принципово різних підходи до синтезу 2-аміно-5-R-бензилтіазолів **1.72**. Перший ґрунтується на використанні як вихідної речовини 3-арил-2-галогенпропаналів [11-13]. Як уже зазначалось, самі альдегіди можуть бути легко отримані хлорарилуванням акролеїну в умовах реакції Меєрвейна. Перевагою цього підходу є можливість варіювати у широких межах замісник в бензильному радикалі, оскільки вихідні аміни є комерційно доступними.



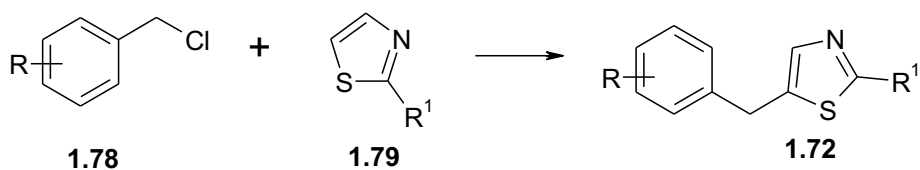
Тіазоли аналогічної будови **1.75** отримано і з 4-арил-3-хлоро-2-бутанонів **1.74**, які, в свою чергу, синтезували з алільних похідних **1.73** [16].



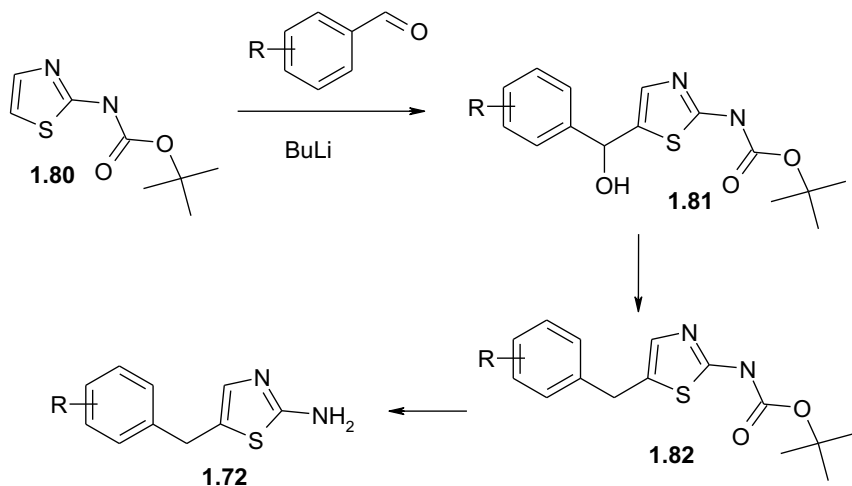
Для синтезу похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу **1.72** з електронодонорними замісниками успішно може бути використано реакцію алкілювання аренів **1.76** за допомогою похідних 2-аміно-5-гідроксиметилтіазолу **1.77** [48].



Палладій каталітична реакція бензилювання тіазолу по 5 положенню застосована у синтезі 2-аміно(арил)-5-бензилтіазолів **1.72** [49, 50].

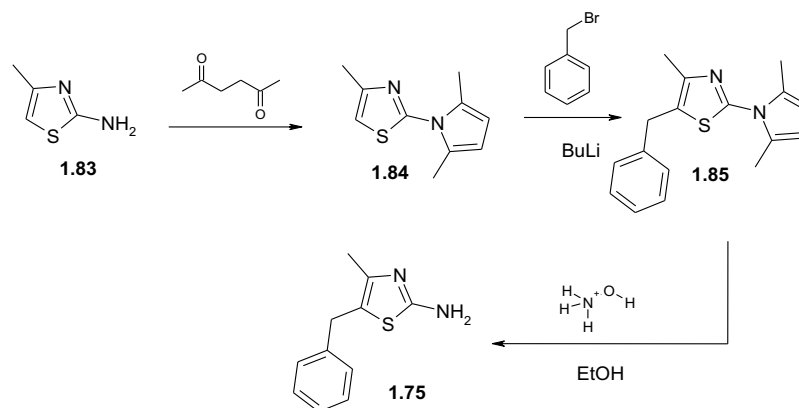


Алкілювання захищеного 2-амінотіазолу за допомогою ароматичних альдегідів з наступним відновленням вторинних спиртів **1.81**, що утворилися, також представляє зручний метод синтезу 2-аміно-5-бензилтіазолів [51].



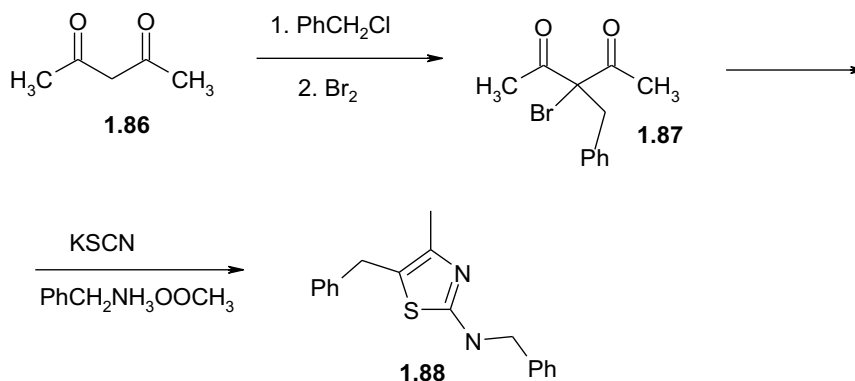


Подібний підхід був використаний у синтезі 2-аміно-5-бензилметилтіазолів **1.75**. Спочатку аміногрупу в 2-аміно-4-метилтіазолі **1.83** перетворювали в диметилпірольну групу. Отримане таким чином похідне **1.84** алкілювали бензилгалогенідами [52].

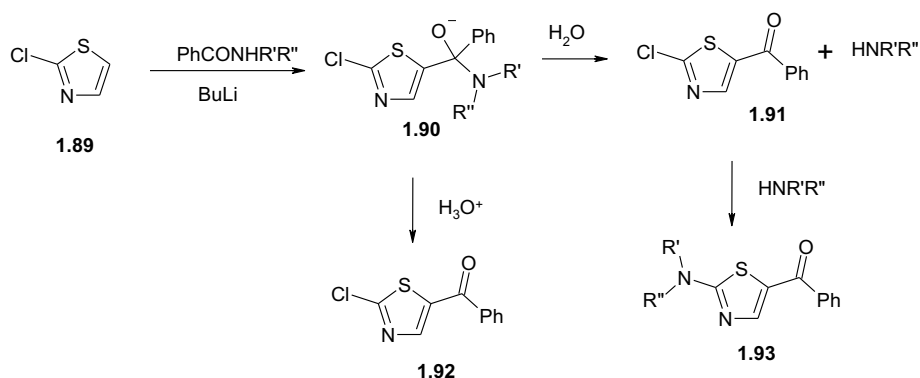


Захист знімали за допомогою гідрохлориду гідроксиламіну.

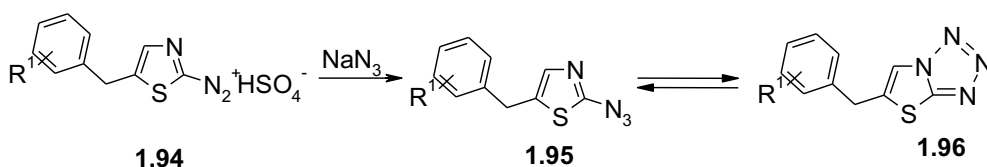
У роботі [53] описано трьохстадійний синтез *N*-алкіламінотіазолів **1.88**, який включає послідовні реакції бензилювання та бромовання ацетилацетону **1.86** з наступною циклізацією утвореного продукту при дії тіоціанату калію та ацетату бензиламіну.



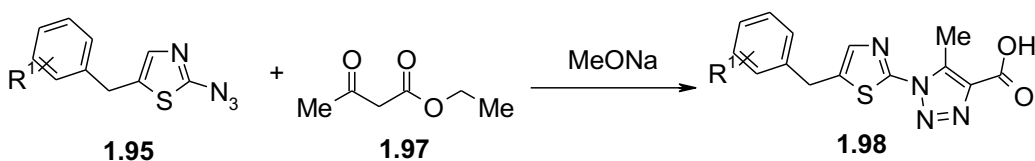
Оригінальна методика, яка ґрунтується на одночасному ацилюванні та амінуванні 2-хлоротіазолу **1.89** за допомогою *N,N*-діалкілбензаміду, розроблена авторами [54].



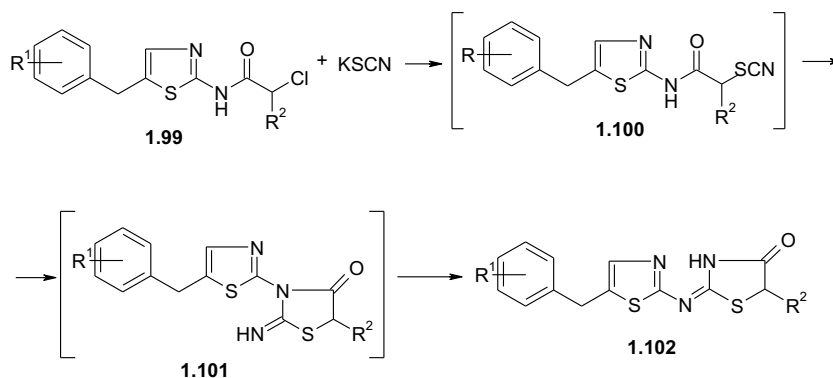
2-Аміно-5-бензилтіазоли **1.72** легко діазотуються у середовищі концентрованої сірчаної кислоти з утворенням відповідних діазонієвих солей **1.94** [55]. Досліджено взаємодію утворених 2-тіазолілдіазоній гідросульфатів **1.94** з азидом натрію. У результаті отримано відповідні тіазоліл-2-азиди **1.95**, які є таутомерними з тіазолотетразолами **1.96**.



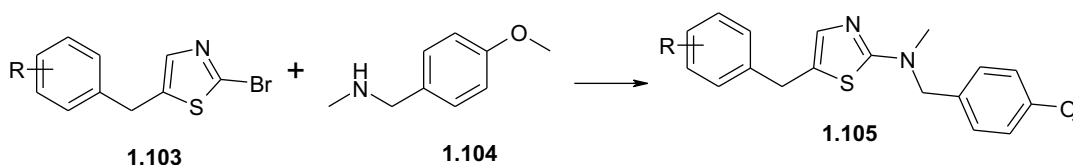
Азиди **1.95** легко вступають у реакції циклоприєднання з ацетооцтовим естером **1.97** за присутності алкоголяту натрію, утворюючи відповідні 2-(1-(5-метил-4-карбокси)триазоліл)-5-арилметилтіазоли **1.98**.



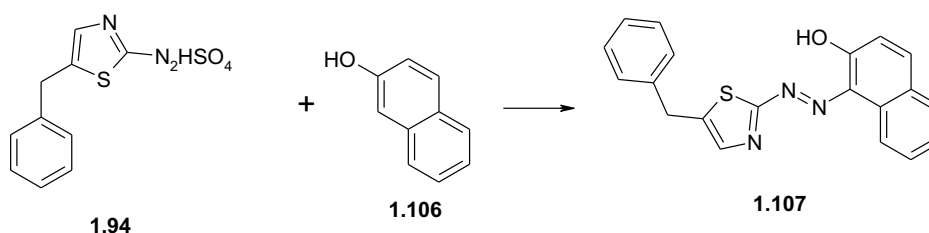
У роботі [56] вивчено поведінку хлороацетамідів на основі 2-аміно-5-бензилтіазолів **1.99** в умовах перегрупування Дімродта. Показано, що у всіх випадках утворюються виключно похідні 4-тіазолідону **1.102** з екзоциклічними замісниками в 2 положенні.



Авторами праці [57] для синтезу 2-амінопохідних **1.105** використано реакцію нуклеофільного заміщення бром у 2 положенні 2-бром-5-бензилтіазолу **1.103**.



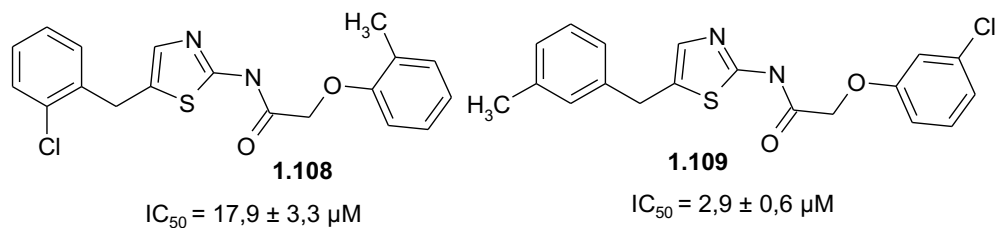
У ряді робіт [8, 9, 58] також описано синтез барвника на основі 2-аміно-5-бензилтіазолу та  $\beta$ -нафтолу.



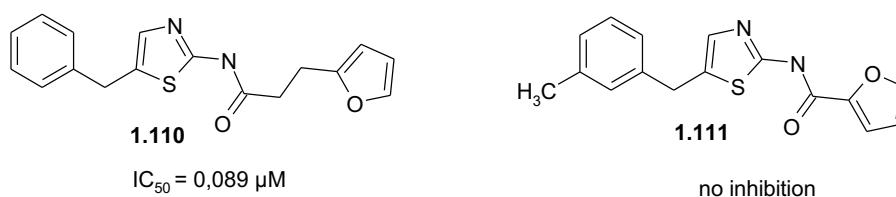
Його рекомендовано використовувати як аналітичний реагент для визначення Меркурію.

#### 1.4 Біологічна активність амідів на основі 2-аміно-5-бензилтіазолів

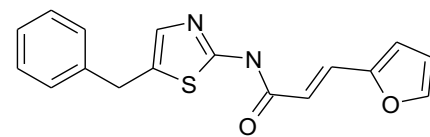
Серед похідних 2-аміно-5-бензилтіазолів найбільш широко вивчені амід. В першу чергу є зумовлено їх широким спектром біологічної активності. Зокрема, з використанням методології вискоєфективного скринінгу ідентифіковано сполуки **1.108** та **1.109**, які інгібують проліферацію клітин DU-145 [11] і є перспективними у лікуванні раку простати.



Протипухлинну активність стосовно ліній раку Нер3В досліджено авторами роботи [59]. Найбільш активними виявився амід **1.110**, отриманий на основі 3-фурилпропіонової кислоти. Натомість аналогічний амід фурил-2-карбонової кислоти **1.111** такою активністю не володів.



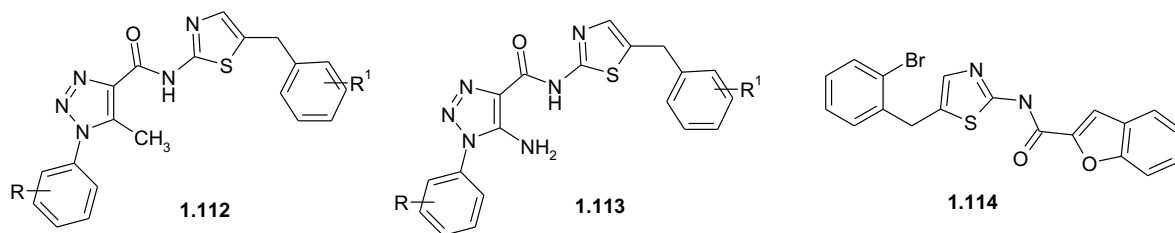
Протипухлинні властивості виявлено також і у аміді 3-фурилпропенової кислоти [60]. Вивчалась його інгібуюча здатність стосовно ліній злоякісних пухлин A549, SK-OV3, SK-MEL2, HCT15, XF498, A431. Результати досліджень наведено у таблиці. Отриманий амід проявив активність у наномолярних концентраціях і у випадку ліній раку яєчників (SK-OV3) та епітеліального раку кишківника (HCT15).

| <div style="text-align: center;">  <p><b>1.112</b></p> </div> |      |         |           |           |        |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|-----------|-----------|--------|---------|
| $IC_{50}$                                                                                                                                         |      |         |           |           |        |         |
| Сполука                                                                                                                                           | A549 | SK-OV3  | SK-MEL2   | HCT15     | XF498  | A431    |
| <b>1.112</b>                                                                                                                                      | 38±2 | 1,3±0,6 | 11 ± 1    | 5,4 ± 0,5 | 22 ± 2 | 43 ± 2  |
| doxorubicin                                                                                                                                       | 2±1  | 52 ± 2  | 1,7 ± 0,5 | 36 ± 2    | 21 ± 1 | 2 ± 0,3 |

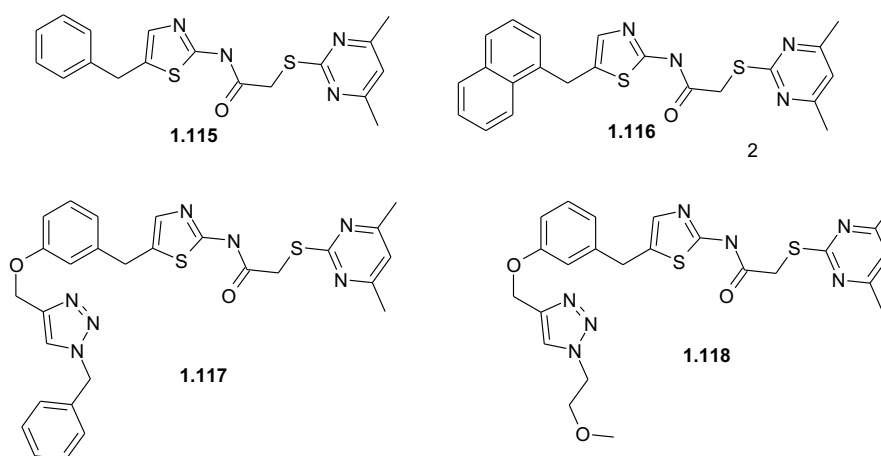
Авторами роботи [9] отримано комбінаторні бібліотеки амідів загальної формули **1.112** та **1.113**. У співробітництві з Національним

інститутом раку (США) було проведено скринінг біологічної активності. Як було встановлено, отримані сполуки володіють помірною протипухлинною дією.

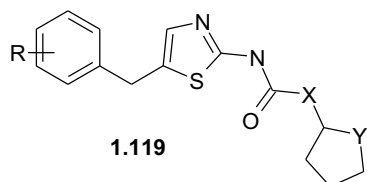
У роботі [61] зафіксовано значний протипухлинний ефект сполуки **1.114** (HS-113) на клітинний ріст, апоптоз і ангиогенез в клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини.



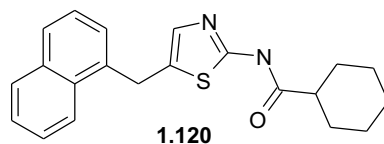
Авторами робіт [62-64] ідентифіковано ряд сполук **1.115 – 1.118** високоселективних інгібіторів Sirt2.  $IC_{50}$  для цього ферменту становило 0,118 – 3,745  $\mu$ M. Водночас  $IC_{50}$  для Sirt1 та Sirt3 більше 100 $\mu$ M



Серія амідів загальної формули **1.119** була випробувана проти грибкових патогенів *Histoplasma capsulatum* та *Cryptococcus neoformans*. Структури двох найбільш активних сполук **1.120** і **1.121** наведено нижче [51, 65].

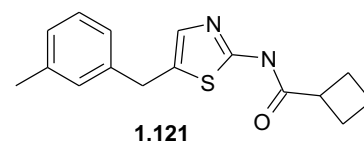


X = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n = 0, 1, 2  
 Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; n = 0, 1, 2;  
 Y = CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>(NCH<sub>3</sub>)



Histoplasma yeast MIC<sub>50</sub> = 0,4 μM

Cryptococcus neoformans MIC<sub>50</sub> = 0,4 μM

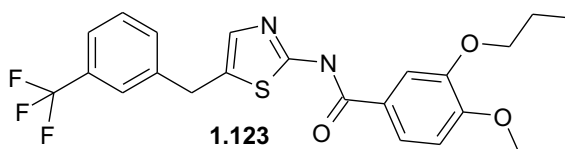


Histoplasma yeast MIC<sub>50</sub> = 2,5 μM

Авторами роботи [66] отримано ряд амідів та *N*-ацилпохідних на основі 2-аміно-4-нітробензилтіазолу. Отримані сполуки піддано скринінгу проти рекомбінантних Src, Ablwt та AblT315I. Результати відповідних досліджень наведено у таблиці.

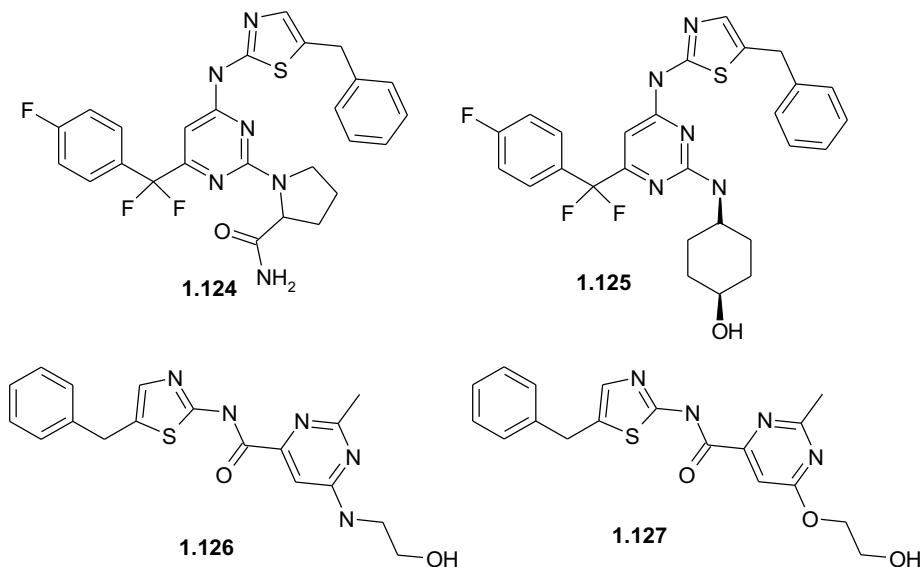
| <p><b>1.122</b></p>                              |   |       |       |          |
|--------------------------------------------------|---|-------|-------|----------|
| K <sub>i</sub>                                   |   |       |       |          |
| Ar                                               | n | Src   | Ablwt | AblT315I |
| Ph                                               | 1 | 1.13  | 10.90 | 28.14    |
| 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 1 | 3.00  | 1.30  | ND       |
| 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 0 | 16.00 | 0.80  | 16.00    |
| 2-тіазоліл                                       | 0 | 1.11  | 0.80  | 28.80    |

Серія структурно-нових інгібіторів стеароїл-КоА-десатурази-1 (SCD-1) ідентифікована шляхом оптимізації хітів з корпоративної бібліотеки авторів роботи [57]. Попередні дослідження залежності структури-активність (SAR) призвели до ідентифікації високоефективного та перорального біодоступного інгібітора SCD-1 – 3-(2-гідроксиетокси)-4-метокси-N-[5-(3-трифторметилбензил)тіазол-2-іл] бензаміду



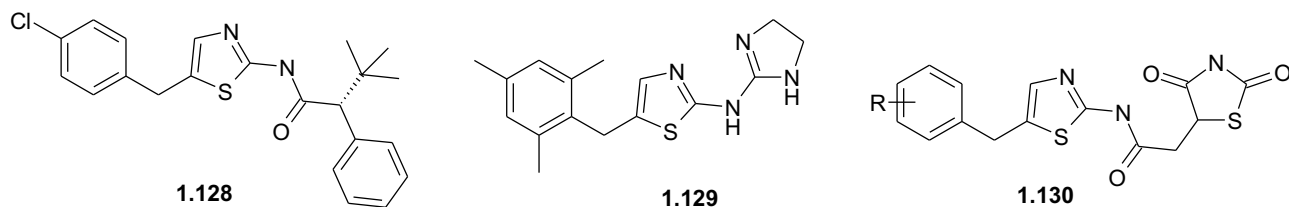
IC<sub>50</sub> = 3 nM

Серед піримідинзаміщених похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу виявлено ряд інгібіторів кіназ. Зокрема, у роботі [67] ідентифіковано ряд нових селективних інгібіторів Itk кінази [5].



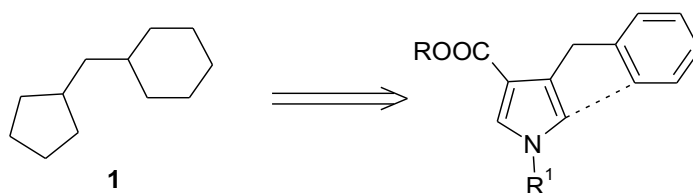
Авторами роботи [68] досліджено серію амідів 2-*трет*-бутил-2-(4-хлорофеніл)оцтової кислоти як лігандів G-протеїн зв'язаних рецепторів вільних жирних кислот (FFA2). Відповідний амід на основі 2-аміно-4-хлоробензилтіазолу **1.128** проявив активність в концентрації  $IC_{50} = 25 \mu M$ .

Відомо також про протимікробну дію 5-бензилтіазольних похідних. Зокрема, помірну антимікробну активність виявило піразольне похідне амінотіазолу **1.129** [69]. Водночас серію активних протимікробних препаратів знайдено серед амідів (2,4-діоксотіазолідин-5-іл)оцтової кислоти **1.130** [70].



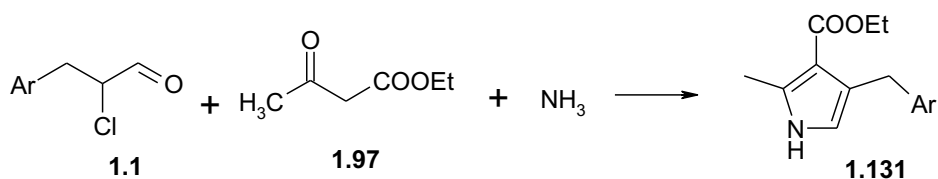
### 1.5 Синтез та біологічна активність бензилзаміщених похідних пірол-3-карбонових кислот та споріднених структур

Інший представник молекулярного каркасу, предметом розгляду якого є дисертаційна робота, – бензилпіроли, зокрема похідні 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти.

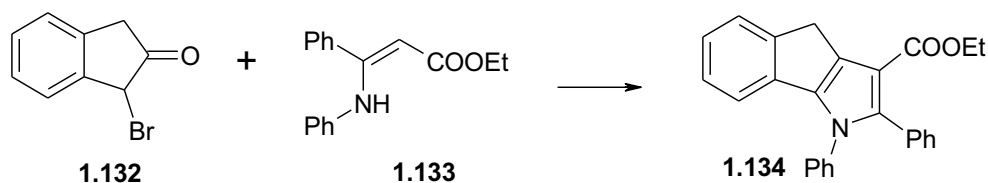


Слід зазначити, що піролкарбонові кислоти – важливий клас біологічно активних речовин. Це протизапальні засоби зомеперіак та толметин, протипухлинний препарат сунітиніб та антигіперхолестеринемічний агент – аторвастатин, продажі якого є найбільшими за всю історію. Багато сполук цього класу знаходяться на різних стадіях доклінічних та клінічних випробувань [71].

Одним із методів синтезу бензилпіролів є взаємодія 3-арил-2-хлоропропаналів з ацетооцтовим та бензоїлоцтовими естерами та аміаком за методом Ганча [72, 73]. Таким чином отримано естери 2-метил/феніл-4-*R*-бензилпірол-3-карбонової кислоти **1.131**. Виходи у даній реакції становили 40 – 65%.

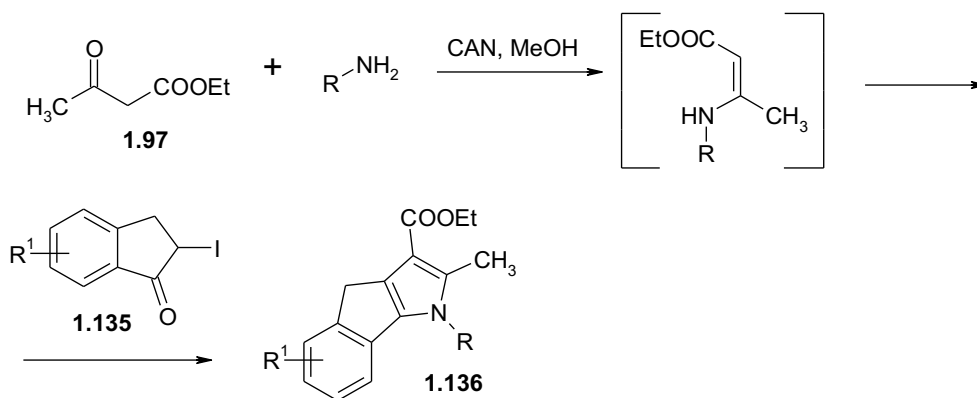


При проведенні такої реакції з циклічними кетонами, що містять метиленову групу, утворюються циклічні аналоги естерів 3-бензилзаміщених пірол-3-карбонової кислоти. Зокрема, авторами роботи [74] розроблено радикальний варіант реакції Ганча. Один із прикладів такої реакції – взаємодія 1-броміндан-2-ону **1.132** з фенаміном **1.133** в ДМСО у присутності Ir(ppy)<sub>3</sub> та триетиламіну при синьому LED опроміненні. Сама реакція відбувалась при кімнатній температурі. Вихід становив 31%. Ключовим інтермедіатом цієї реакції є алкільний радикал.

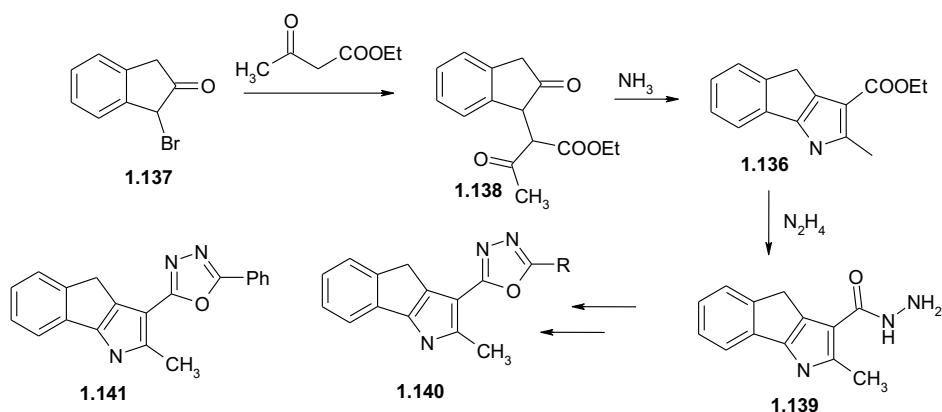


Індено[1,2-*b*]піроли **1.136** також синтезовані за допомогою класичної реакції Ганча з використанням заміщених інданонів та ацетооцтового естеру. Відповідний енамін та  $\alpha$ -йодкетон генерувалися *in situ* [75].

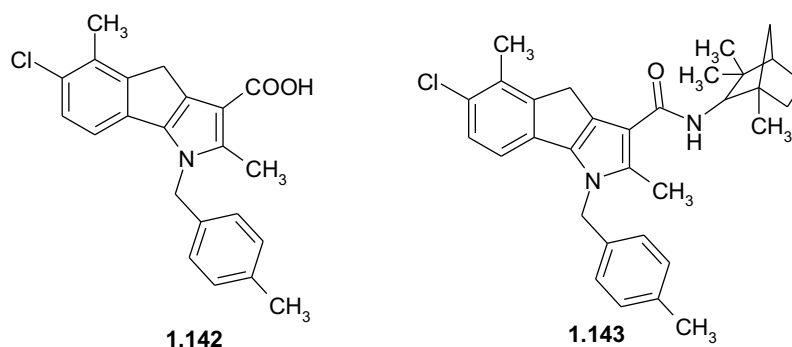




2-Метил-1,4-дигідроіндено[1,2-*b*]пірол-3-карбоксилати **1.136** теж отримані послідовною взаємодією 1-бромоіндан-2-ону **1.137**, ацетоотового естеру та аміаку [76]. Отриманий естер **1.136** через відповідний гідразид **1.139** був перетворений у похідні оксадіазолу **1.140**. Дані сполуки виявились ефективними інгібіторами організації мікротрубочок всіх ліній ракових клітин. Найвища активність спостерігалась для сполуки **1.141**.



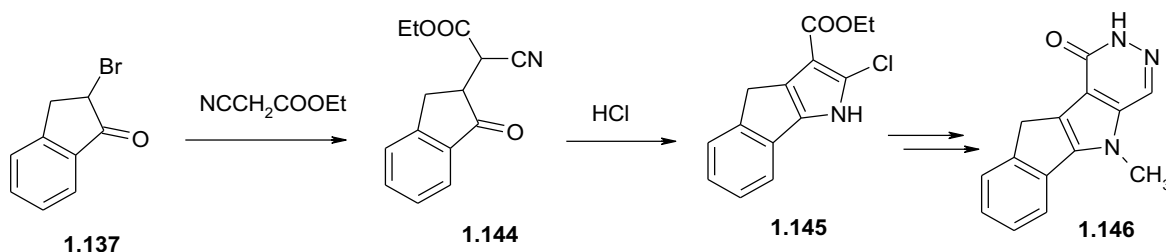
За цією ж схемою була отримана і кислота **1.142** та амід **1.143** на її основі [77]. Авторами досліджено його афінитет до канабінольних рецепторів CB2 та проведено відповідні докінгові дослідження.



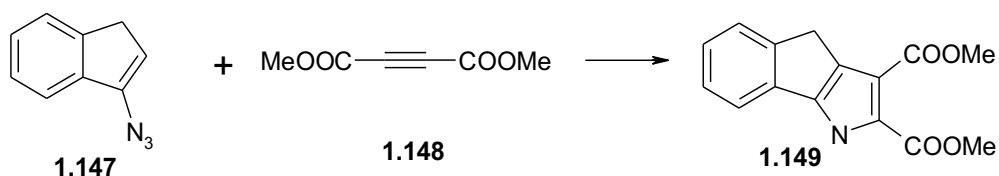
Дещо подібна схема синтезу 2-хлоро-1,4-дигідро[1,2-*b*]пірол-3-карбоксилату **1.145** з використанням 1-бромоіндан-2-ону **1.137** реалізована у

роботі [78]. На першій стадії ціаноцтовий естер піддали алкілюванню. Циклізацію здійснювали при дії гідрогенхлориду в діетиловому естері.

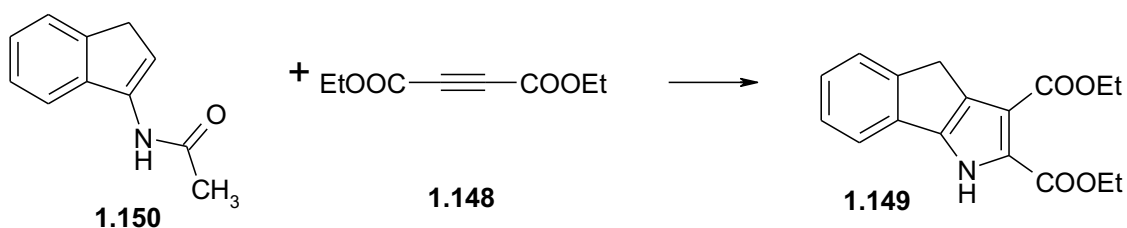
Отримані 2-хлоро-1,4-дигідро[1,2-*b*]пірол-3-карбоксилати **1.145** за допомогою класичних перетворень трансформовано в піролпірадиніон **1.146**. Для нього була досліджена протипухлинна активність.



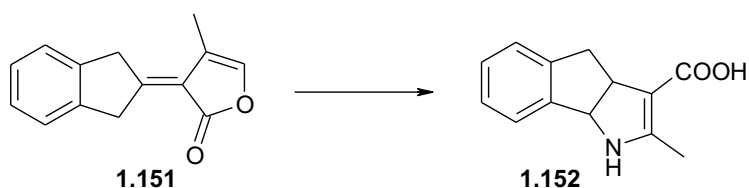
Про синтез такої ж гетероциклічної системи повідомлялось і в роботі [79]. Відповідні сполуки **1.149** отримано взаємодією 1*H*-інден-3-азиду **1.147** диметилловим естером ацетилендикарбонової кислоти **1.148**.



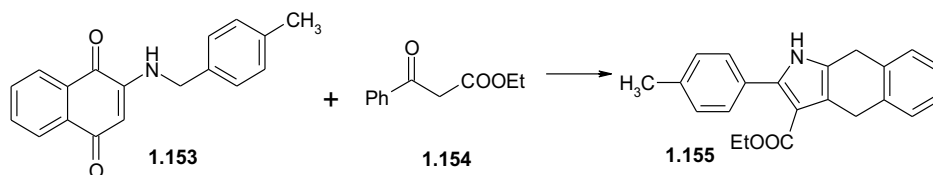
У роботі [80] для такої циклізації використано енамін інденового ряду. Реакція відбувалася при барботуванні кисню крізь реакційну суміш у присутності купруму ацетату та основ. Вихід цільового продукту був невисокий – 34%.



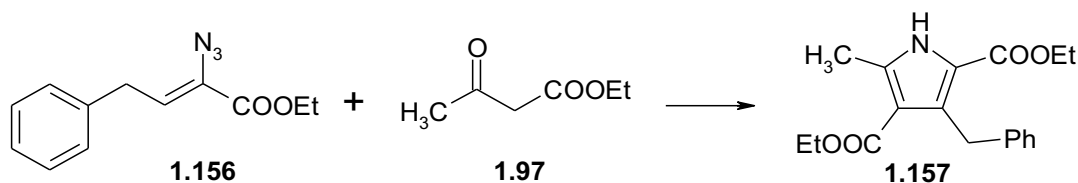
Ще одним підходом до синтезу 2-метил-1,4-дигідроіндено[1,2-*b*]пірол-3-карбоксилатів **1.152** є піроліз 4-індан-2-іліден-3-метил-4*H*-ізооксазол-5-онів **1.151** [81].



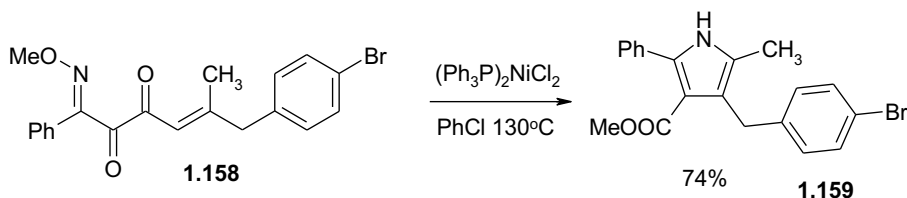
Аналогічні сполуки отримано на основі бензилзаміщеного 2-амінонафтохінону **1.153** [82]. Циклізація проходила за вільнорадикальним механізмом, ініційованим Манган (III) ацетатом.



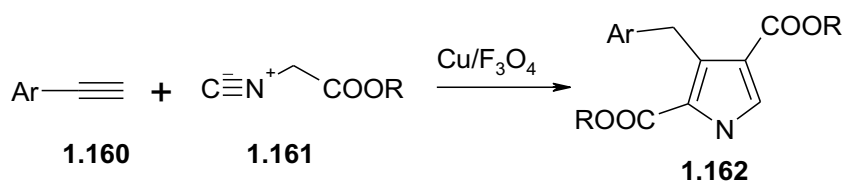
Циклоконденсації азидів використано у синтезі похідних пірол-3-карбонової кислоти **1.157** в роботі [83]. Для цього відповідний алкаліденазидооцтовий естер **1.156** вводився у реакцію з ацетооцтовим естером.



Діазосполуки були об'єктом досліджень авторів праці [84]. Ними встановлено, що похідне **1.158** в киплячому хлорбензолі у присутності  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{NiCl}_2$  циклізується з утворенням відповідного естеру пірол-3-карбонової кислоти **1.159**.

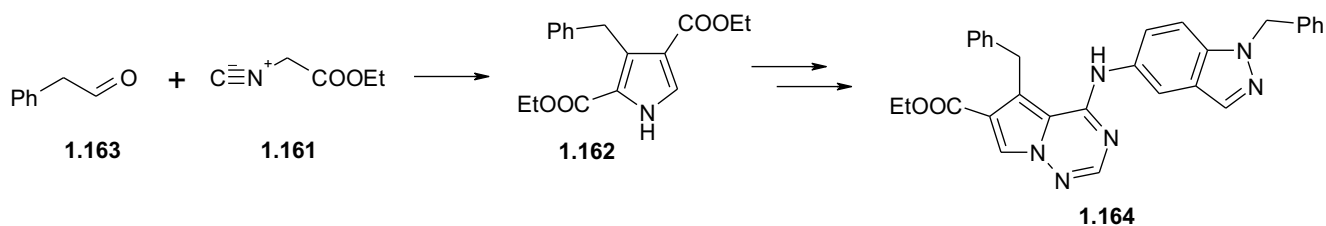


Альтернативним методом синтезу похідних 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти **1.162** є взаємодія ізоціанооцтового естеру **1.161** з термінальними алкінами **1.160** [85]. Даний процес являє собою доволі непоширене в органічній хімії подвійне приєднання ізоціаніду до неактивованого алкіну. Каталізатором цієї реакції є система  $\text{Cu}^0/\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

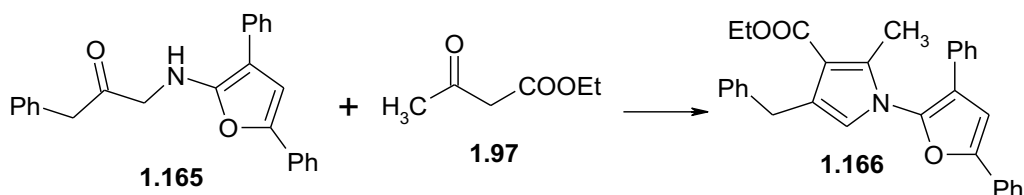


Тризаміщений пірол такої самої будови **1.162** отримано з виходом 60% взаємодією фенілоцтового альдегіду **1.163** з ізоціанооцтовим естером **1.161** [86]. Він був перетворений у декілька стадій в піроло[2,1-f][1,2,4]триазин

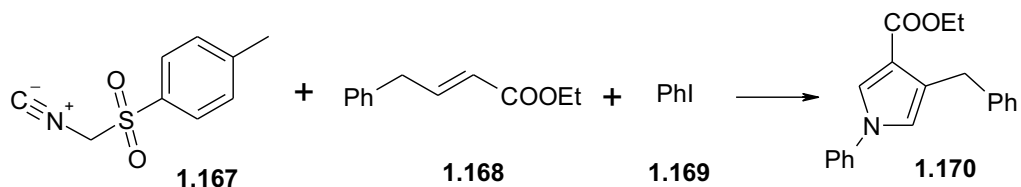
**1.164.** Дана сполука виявилась інгібітором EGFR та HER2 протеїн тирозин кіназ.



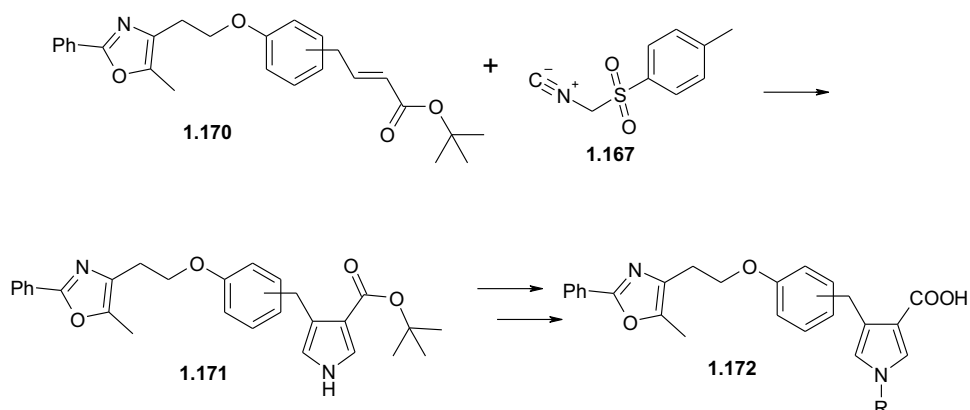
При взаємодії ацетооцевого естеру **1.97** з похідним фурану **1.165** також відбувається циклізація з утворенням піролу **1.166** з виходом 74%. Реакцію проводили у спирті в присутності етилату натрію [87].



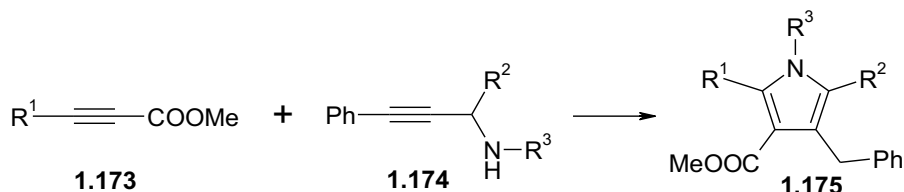
Бензилзаміщені естери пірол-3-карбонової кислоти були отримані взаємодією тозилметилізоціаніду з етил 4-фенілбут-2-єтаноатом в умовах реакції синтезу піролів за van Leusen. Зокрема, авторами роботи [88] розроблена оригінальна методика одnoreакторного синтезу, в якій здійснюється послідовність реакцій конденсації та мідь каталізованого *N*-арилування.



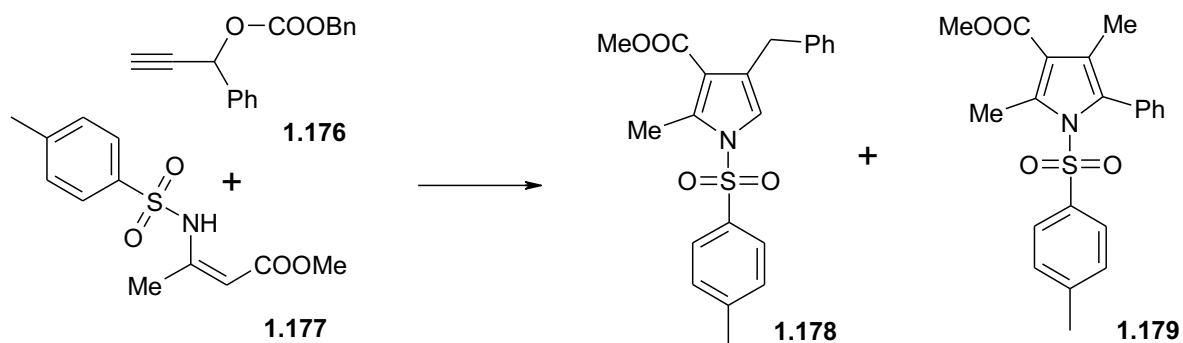
Аналогічні бензилзаміщені пірол-3-карбонові кислоти більш складної будови **1.172** досліджувалися як ефективні подвійні PPAR $\alpha/\gamma$  агоністи [89]. Вони були отримані взаємодією тозилметилізоціаніду з відповідним естером.



Авторами роботи [90] розроблено новий метод синтезу бензилзаміщених піролів **1.175** за допомогою реакцій приєднання Міхаеля і алкінкарбоциклізації активованих алкінів **1.173** та пропаргіламінів **1.174**. Реакція відбувається в ДМСО при 120 °С у присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Виходи становили 69-71%.



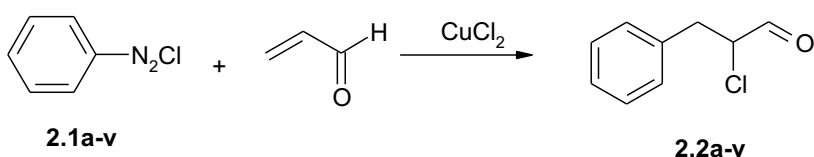
У роботі [91, 92] для синтезу заміщених піролів використано пропаргілкарбонати **1.176**. При їх взаємодії з *N*-тозильованими β-енаміноестерами **1.177** з використанням як каталізатора Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> та ліганду 1,4-біс(дифенілфосфіно)бутану [Dppb] утворюється пірол **1.178**. Реакція не є регіоселективна, крім згаданого ізомеру утворюється також сполука **1.179**



Отже аналіз літературних даних дає підстави вважати, що 3-арил-2-хлорпропаналі є перспективними реагентами в дизайні біологічно активних гетероциклів.

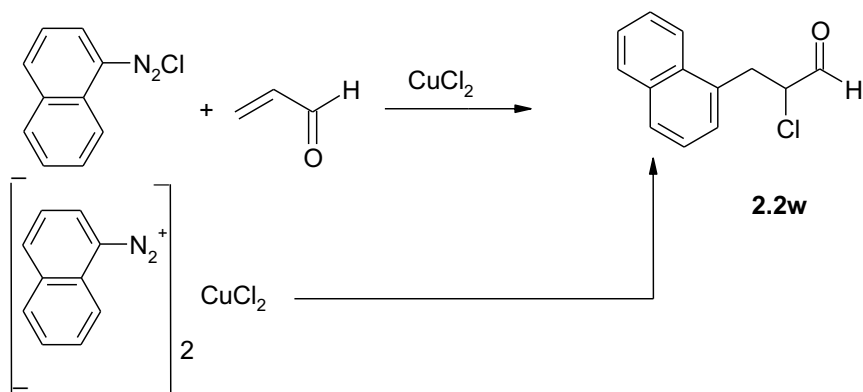
## РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ 3-АРИЛ-2-ХЛОРПРОПАНАЛІВ ТА 2-АМІНО-5-R-БЕНЗИЛТІАЗОЛІВ

Для синтезу 3-арил-2-хлорпропаналів був обраний метод, що ґрунтується на реакції Меєрвейна. Для цього акролеїн вводився у реакцію з діазонієвими солями за методиками близькими до [7, 13]. Схема відповідної реакції наведена нижче.



Вагомий вплив на успішний перебіг реакції має значення рН середовища. При використанні бензол-, толіл- та анізилдіазоній хлоридів оптимальним виявилось нейтральне середовище. Діазонієві солі з електроноакцепторними замісниками в ароматичному ядрі добре реагують з акролеїном і в кислому середовищі.

За аналогічною схемою одержано 3-(1-нафтил)-2-хлорпропаналь **2.2w**. Проте у цьому випадку ефективнішим виявилось застосування арилюючого реагента – тетрахлорокупрату (II) 1-нафталіндіазонію [93]. Його застосування дало змогу підвищити вихід альдегіду від 34 до 44%.



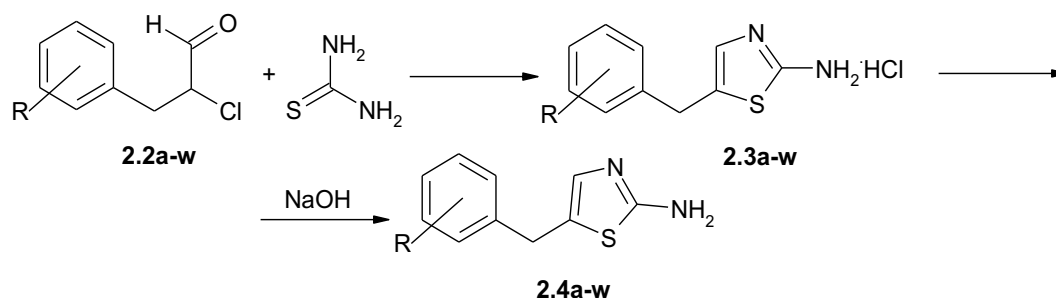
Альдегіди **2.2a-w** виділяли перегонкою у вакуумі. Це світло-жовті рідини, відносно нестійкі при зберіганні через здатність окиснюватись і полімеризуватись. Їх константи та виходи наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

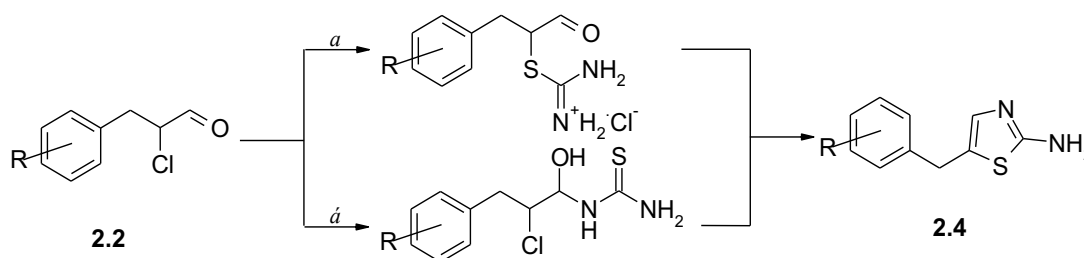
## Виходи і константи 3-арил-2-хлоропропаналів 2.2a–w

| №<br>сполуки | R                                                      | Вихід, % | Т.кип., °C<br>(3 мм.рт.ст.) | $n_D^{20}$ | ІЧ спектр,<br>$\lambda(\text{C=O})$ , $\text{cm}^{-1}$ |
|--------------|--------------------------------------------------------|----------|-----------------------------|------------|--------------------------------------------------------|
| <b>2.2a</b>  | H                                                      | 35       | 100                         | 1.5380     | 1707                                                   |
| <b>2.2b</b>  | 3-CH <sub>3</sub>                                      | 52       | 105                         | 1.5370     | 1706                                                   |
| <b>2.2c</b>  | 4-CH <sub>3</sub>                                      | 39       | 106                         | 1.5382     | 1706                                                   |
| <b>2.2d</b>  | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                        | 32       | 113                         | 1.5395     | 1706                                                   |
| <b>2.2e</b>  | 4-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                      | 34       | 126                         | 1.5420     | 1708                                                   |
| <b>2.2f</b>  | 4-OCH <sub>3</sub>                                     | 30       | 110                         | 1.5469     | 1705                                                   |
| <b>2.2g</b>  | 2-F                                                    | 45       | 105                         | 1.5618     | 1710                                                   |
| <b>2.2h</b>  | 4-F                                                    | 49       | 110                         | 1.5622     | 1717                                                   |
| <b>2.2i</b>  | 2-Cl                                                   | 41       | 172                         | 1.5801     | 1706                                                   |
| <b>2.2j</b>  | 3-Cl                                                   | 40       | 112                         | 1.5520     | 1706                                                   |
| <b>2.2k</b>  | 4-Cl                                                   | 38       | 114                         | 1.5500     | 1705                                                   |
| <b>2.2l</b>  | 4-Br                                                   | 43       | 115                         | 1.5518     | 1705                                                   |
| <b>2.2m</b>  | 3-CF <sub>3</sub>                                      | 42       | 100                         | 1.5320     | 1709                                                   |
| <b>2.2n</b>  | 3-NO <sub>2</sub>                                      | 40       | 150                         | 1.5720     | 1710                                                   |
| <b>2.2o</b>  | 2,3-Cl <sub>2</sub>                                    | 49       | 165                         | 1.5722     | 1711                                                   |
| <b>2.2p</b>  | 2,4-Cl <sub>2</sub>                                    | 45       | 169                         | 1.5752     | 1710                                                   |
| <b>2.2q</b>  | 2,5-Cl <sub>2</sub>                                    | 46       | 170                         | 1.5790     | 1708                                                   |
| <b>2.2r</b>  | 2,6-Cl <sub>2</sub>                                    | 45       | 69                          | 1.5795     | 1707                                                   |
| <b>2.2s</b>  | 3,4-Cl <sub>2</sub>                                    | 56       | 178                         | 1.5779     | 1706                                                   |
| <b>2.2t</b>  | 3,5-Cl <sub>2</sub>                                    | 52       | 170                         | 1.5691     | 1704                                                   |
| <b>2.2u</b>  | 3-CH <sub>3</sub> -4-Cl                                | 44       | 119                         | 1.5378     | 1707                                                   |
| <b>2.2v</b>  | 2-Cl-5-CF <sub>3</sub>                                 | 46       | 122                         | 1.5380     | 1708                                                   |
| <b>2.2w</b>  | Замість<br>R C <sub>6</sub> H <sub>4</sub><br>1-нафтил | 48       | 170                         | 1.6150     | 1707                                                   |

Альдегіди **2.2a-w** використані нами як синтетичні еквіваленти диелектрофільного синтону  $[C_2]_2^{2+}$  в реакції із тіосечовиною. Взаємодія проходить із замиканням 1,3-тіазольного циклу. Утворюються 2-аміно-5-арилметил-1,3-тіазоли **2.4a-w**, які виділено при обробці лугом водних розчинів відповідних гідрохлоридів **2.3a-w**. Виходи, температури плавлення і дані спектроскопії  $^1H$  ЯМР наведено у табл. 2.2.



При взаємодії  $\alpha$ -галогенкетонів  $RC(O)CH_2Hal$  з тіосечовиною першою стадією є алкілювання по атому сульфуру з утворенням ізотіуронієвої солі, а далі проходить внутрішньомолекулярне нуклеофільне приєднання аміногрупи до карбонільної [94, 95]. Такий механізм зумовлений активністю галогена біля первинного атома карбону. Натомість в альдегідах **2.2** атом хлору є менш рухливим і послідовність стадій процесу циклізації не є очевидною.



На користь маршруту б, зокрема, може свідчити те, що альдегіди **2.2** реагують з тіосечовиною при кімнатній температурі екзотермічно, а ізотіуронієві солі виділити не вдалось. Така ж реакція за участю  $\alpha$ -галогенкетонів проходить при нагріванні.

Варто зазначити, що 2-амінотіазольний цикл належить до привілейованих [96-100]. Він входить до складу таких препаратів як фамотидин, абафунгін, цефдінір, судоксикам, мелоксикам, праміпексол [1, 102]. Кількість біологічно активних речовин серед похідних 2-амінотіазолу надзвичайно велика. Їх спектр дії охоплює різноманітні види активностей. З



іншого боку, як уже зазначалося, молекулярний каркас, що поєднює шестичленний і п'ятичленний цикли, розділені метиленовим містком, також належить до привілейованих. Тобто у випадку 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолу має місце поєднання обидвох вищезгаданих факторів. Це однозначно робить перспективним пошук нових лікарських засобів серед цього класу сполук.

Таблиця 2.2

### Виходи, температури плавлення і дані спектроскопії $^1\text{H}$ ЯМР

#### 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів 2.4a-w

| №<br>сполуки | R                                          | Вихід,<br>% | Т.пл.,<br>°C | Спектри $^1\text{H}$ ЯМР ( $\delta$ , м. ч.)                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------------------------------------|-------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 2                                          | 3           | 4            | 5                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>2.4a</b>  | H                                          | 80          | 113          | 3.95 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.72 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.13 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.26м (5H)                                                                                                                                                 |
| <b>2.4b</b>  | 3-CH <sub>3</sub>                          | 72          | 101–<br>102  | 2.28 c (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.83 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.62 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.56 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 6.93 – 7.02 м (3H); 7.14 т (1H, $J = 7.5$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                                                 |
| <b>2.4c</b>  | 4-CH <sub>3</sub>                          | 69          | 142–<br>143  | 2.28 c (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.82 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.60 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.55 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.06 c (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                                                                                 |
| <b>2.4d</b>  | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>            | 79          | 130–<br>132  | 1.14 (т, $J = 7.3$ , 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.55 (д, $J = 7.4$ , 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.87 (c, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.68 (c, 3H, 4-H <sub>тіазол</sub> + NH <sub>2</sub> ), 7.11 (c, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ). |
| <b>2.4e</b>  | 4- <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 77          | 122–<br>123  | MS (CI): $m/z = 259$ [ $M^+ + 1$ ]                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>2.4f</b>  | 4-OCH <sub>3</sub>                         | 78          | 133–<br>134  | 3.72 c (3H, CH <sub>3</sub> ); 3.80 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.59 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.54 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 6.80 д (2H, $J = 8.4$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.09 д (2H, $J = 8.4$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )            |
| <b>2.4g</b>  | 2-F                                        | 77          | 121–<br>122  | 3.85 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.61 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.60 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.05 – 7.18 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).                                                                                                        |
| <b>2.4h</b>  | 4-F                                        | 85          | 135–<br>136  | 3.87 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.63 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.62 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.03 т (2H, $J = 8.4$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.21 д.д (2H, $J_{\text{HF}} = 5.7$ , $J_{\text{HH}} = 8.8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )     |
| <b>2.4i</b>  | 2-Cl                                       | 90          | 92–<br>93    | 4.00c (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.13c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.70 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.20 - 7.45м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                                                                                                            |
| <b>2.4j</b>  | 3-Cl                                       | 86          | 99–<br>101   | 3.93 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.76 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.91 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.2д (1H), 7.26 - 7.38м (3H)                                                                                                                               |

Таблиця 2.2 (продовження)

| 1           | 2                                               | 3  | 4       | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|-------------------------------------------------|----|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2.4k</b> | 4-Cl                                            | 88 | 122–124 | 3.88 c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.64 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ); 6.62 c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.21 д (2H, $J = 7.2$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.27 д (2H, $J = 7.2$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                                                                                |
| <b>2.4l</b> | 4-Br                                            | 84 | 123–125 | 3.86 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.61 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.64 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.15 б (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.42 d (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , $J = 8.1$ Hz)                                                                                          |
| <b>2.4m</b> | 3-CF <sub>3</sub>                               | 77 | 121–123 | 3.97 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.45 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.60 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.40 – 7.50 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )                                                                                                                                              |
| <b>2.4n</b> | 3-NO <sub>2</sub>                               | 81 | 108–109 | 4.08 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.78 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 6.77 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.58 – 7.72м (3H)                                                                                                                                                                               |
| <b>2.4o</b> | 2,3-Cl <sub>2</sub>                             | 79 | 126–128 | 4.01 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.68 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 6.73 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.26 – 7.36 м (2H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.47 d.d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $4J = 1.2$ , $3J = 7.8$ Hz)                                                                   |
| <b>2.4p</b> | 2,4-Cl <sub>2</sub>                             | 91 | 112–113 | 3.99 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.70 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 6.79 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.38 м (2H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.60 d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )                                                                                                        |
| <b>2.4q</b> | 2,5-Cl <sub>2</sub>                             | 85 | 124–125 | 3.98 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.67 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 6.69 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.26 d.d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $4J = 2.4$ , $3J = 8.7$ Hz), 7.34 d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $J = 2.4$ Hz), 7.40 d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $J = 8.7$ Hz) |
| <b>2.4r</b> | 2,6-Cl <sub>2</sub>                             | 87 | 132–133 | 4.03 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.68 s (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 6.71 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.22 – 7.35 м (3H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )                                                                                                                                              |
| <b>2.4s</b> | 3,4-Cl <sub>2</sub>                             | 83 | 92–94   | 3.90 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.67 s (3H, 4-H <sub>тіазол</sub> , NH <sub>2</sub> ), 7.17 d.d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $4J = 1.8$ , $3J = 8.4$ Hz), 7.40 d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.47 d (1H, $J = 8.4$ Hz)                                                            |
| <b>2.4t</b> | 3,5-Cl <sub>2</sub>                             | 79 | 130–132 | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2.4u</b> | 4-Cl-3-CH <sub>3</sub>                          | 82 | 125–127 | 2.28 s (3H, Me), 3.87 s (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.72 s (1H, 4-H, тіазол), 6.75 s (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.08 d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , $J = 8.0$ Hz), 7.24 s (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.26 d (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )                                       |
| <b>2.2v</b> | 2-Cl-5-CF <sub>3</sub>                          | 73 | 119–120 | 4.09 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.74 (s, 1H, тіазол), 6.81 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7.63 (d, $J = 8.3$ , 2.0 Hz, 1H, 4H-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3H-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.73 (s, 1H, 6H-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )                          |
| <b>2.2w</b> | Замість RC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 1-нафтил | 84 | 120–121 | 4.40c (2H, CH <sub>2</sub> ); 6.76c (1H, 4-H, тіазол); 6.70c (2H, NH <sub>2</sub> ); 7.35 – 8.30м (7H C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> )                                                                                                                                                             |

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

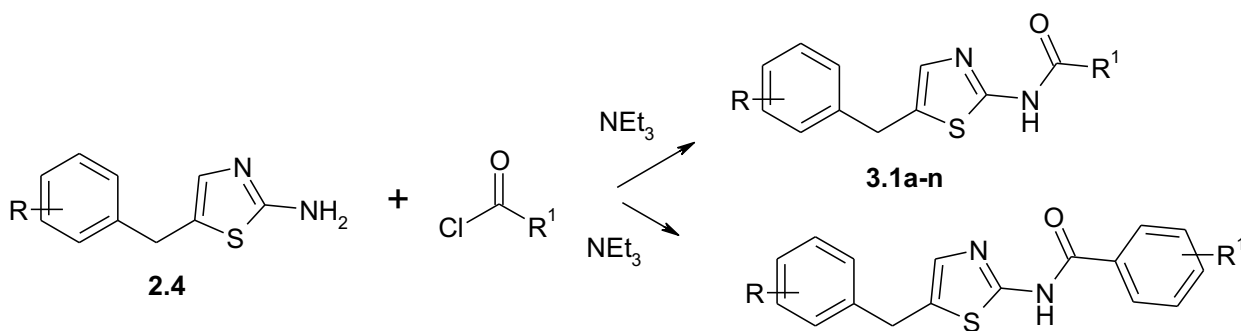
1. Взаємодією акролеїну з арендіазонієвими солями отримано 3-арил-2-хлорпропаналі, які є синтетичними еквівалентами діелектрофільного синтона  $[C_2]_2^{2+}$ .
2. Взаємодією 3-арил-2-хлорпропаналів з тіосечовиною, яка є синтетичним еквівалентом динуклеофільного  $[SN]_3^{2-}$  синтону, синтезовано 2-аміно-5-R-бензилтіазоли.

За матеріалами розділу опубліковано роботу [103].

## РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ *N*-(5-*R*-БЕНЗИЛ)-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛКАРБОКСАМІДІВ3.1 Синтез та біологічна активність *N*-(5-*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-ілкарбоксамідів аліфатичного ряду і ароматичного рядів

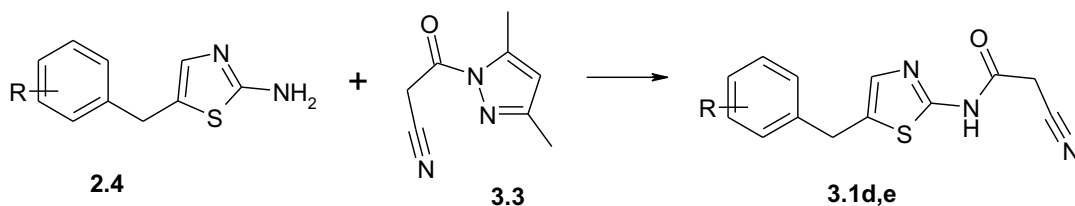
Першим етапом наших досліджень був синтез та вивченням біологічної активності амідів, отриманих на основі 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів та хлорангідридів простих аліфатичних і ароматичних кислот. Використовувались хлорангідриди оцтової, ізомасляної, ізовалер'янової, енантової (гептанової), циклогексанової та заміщених бензойних кислот. Ацилювання проводили при кімнатній температурі в середовищі діоксану в присутності триетиламіну як основи.



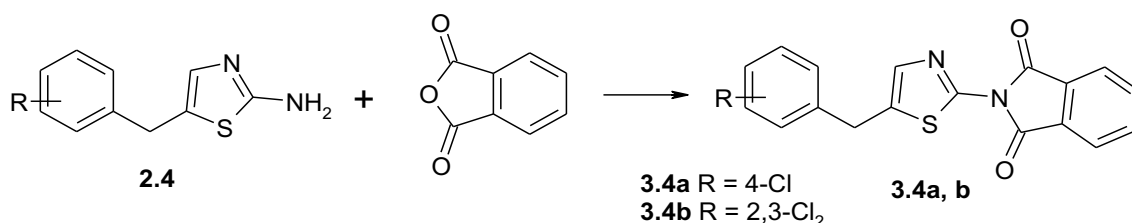
- 3.1a** *R* = H, *R*<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>  
**3.1b** *R* = 4-Cl, *R*<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>  
**3.1c** *R* = 2,5-Cl<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>  
**3.1d** *R* = 2-Cl, *R*<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CN  
**3.1e** *R* = 4-Cl, *R*<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CN  
**3.1f** *R* = 2-Cl, *R*<sup>1</sup> = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>  
**3.1g** *R* = 3-Cl, *R*<sup>1</sup> = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>  
**3.1h** *R* = 2-Cl, *R*<sup>1</sup> = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
**3.1i** *R* = 4-Cl, *R*<sup>1</sup> = *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
**3.1j** *R* = 3-CH<sub>3</sub>, *R*<sup>1</sup> = *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
**3.1k** *R* = 4-CH<sub>3</sub>O, *R*<sup>1</sup> = *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>  
**3.1l** *R* = 4-CH<sub>3</sub>, *R*<sup>1</sup> = *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>  
**3.1m** *R* = H, *R*<sup>1</sup> = cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>  
**3.1n** *R* = 2,5-Cl<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = cyclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

- 3.2a** *R* = H, *R*<sup>1</sup> = H  
**3.2b** *R* = 3-NO<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = H  
**3.2c** *R* = 2,4-Cl<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = H  
**3.2d** *R* = 3-Cl, *R*<sup>1</sup> = 2-Cl  
**3.2e** *R* = 4-Cl, *R*<sup>1</sup> = 2-Br  
**3.2f** *R* = 3-Cl, *R*<sup>1</sup> = 2-Br  
**3.2g** *R* = 3-Cl, *R*<sup>1</sup> = 4-Br  
**3.2h** *R* = 2-Cl, *R*<sup>1</sup> = 2-I  
**3.2i** *R* = 4-Cl, *R*<sup>1</sup> = 2-I  
**3.2j** *R* = 4-Br, *R*<sup>1</sup> = 2-I  
**3.2k** *R* = 4-CH<sub>3</sub>, *R*<sup>1</sup> = 2-I  
**3.2l** *R* = 4-F, *R*<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>  
**3.2m** *R* = 4-F, *R*<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>O  
**3.2n** *R* = 3-NO<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>O  
**3.2o** *R* = 4-F, *R*<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O  
**3.2p** *R* = 3-NO<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O  
**3.2q** *R* = 3-NO<sub>2</sub>, *R*<sup>1</sup> = 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O  
**3.2r** *R* = 3-CH<sub>3</sub>, *R*<sup>1</sup> = 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>

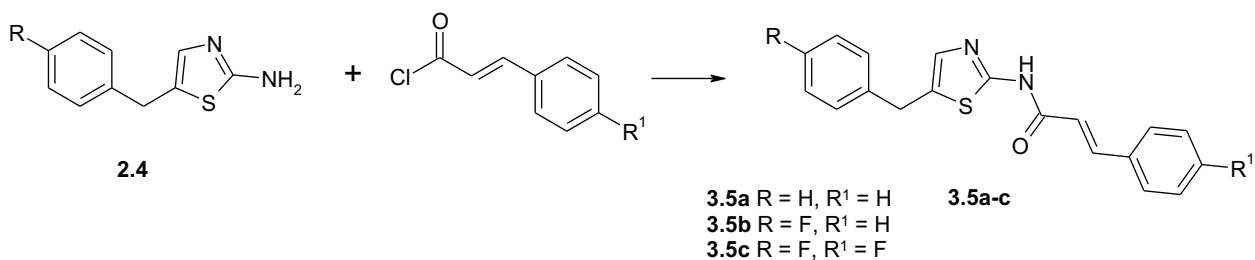
У зв'язку з тим, що хлорангідрид ціаноцтової кислоти є важкодоступною та нестійкою речовиною, ціаноацетилювання доцільно здійснювати за допомогою ціанацетилпіразолу **3.3**. Реакцію проводять у бензолі при кип'ятінні. Продукт реакції випадає в осад через 15-30 хвилин.



Фталіміди **3.4a, b** отримували шляхом короточасного сплавлення відповідних амініотіазолів з фталевим ангідридом.



Для встановлення залежностей структура-активність було також синтезовано сполуки **3.5**, які є вінілогами амідів **3.2**. Для цього як ацилюючі реагенти використовували хлорангідриди заміщених коричних кислот.



Очистку синтезованих сполук **3.1** здійснювали шляхом перекристалізації зі спирту, а **3.2**, **3.4** та **3.5** – з суміші ДМФА - етанол. Отримані аміді – кристалічні порошки білого або кремового кольору, розчинні на холодно у ДМФА, ДМСО, при нагріванні – в оцтовій кислоті, ацетонітрилі, спиртах, нерозчинні у воді та ефірі. Характеристики синтезованих сполук наведено у табл. 3.1.

Слід зазначити, що аміді подібної будови, отримані на основі 5-заміщених 2-амініотіазолів, володіють широким спектром біологічної активності. Зокрема, повідомлялось про противірусну [104], протидіабетичну [105], антиінвазивну [106], протиракову [107, 108], вони є інгібіторами кіназ різноманітної будови [107, 109], фактору росту TrkA рецептора [110], ферменту BCR-ABL [111] антагоністами сфінгозин-1-фосфатного [112] та CCR2 [113] рецепторів.

Для оцінки фармакологічного потенціалу синтезованих сполук нами здійснено прогноз їх біодоступності з використанням правил Ліпінського та

Вебера. Згідно правила 5-ти Ліпінського [114] біодоступними є сполуки, які відповідають наступним критеріям:

- $\log P < 5$ ;
- молекулярна маса  $< 500$ ;
- кількість акцепторів водневого зв'язку  $< 10$ ;
- кількість донорів водневого зв'язку  $< 5$ .

На сучасному етапі методології дизайну нових лікарських засобів відхилення від одного із зазначених критеріїв ще допускається. Якщо ж таких відхилень два і більше, молекула вважається безперспективною в створенні ліків.

Правила Ліпінського доповнюють правила Вебера (*Veber*) [115]. Згідно з ними біодоступні сполуки повинні володіти наступними властивостями:

- кількість зв'язків, здатних до вільного обертання,  $\leq 10$  (оптимально  $< 7$ );
- площа полярної поверхні молекули  $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$ ;
- сумарна кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку  $\leq 12$ .

У правилах Вебера молекулярна маса не враховується. Стверджується, що, якщо молекула відповідає вищезазначеним вимогам, то її величина не має критичного значення.

Для визначення параметрів лікоподібності синтезованих сполук нами використано електронний ресурс *Molinspiration Cheminformatics*. Отримані результати наведено в табл. 3.1. Відсоток речовини, яка буде адсорбуватися у кишковому тракті, розраховували за формулою  $\%ABS = 109 - 0.345 \times TPSA$ .

Розрахунки показали, що практично всі аміді **3.1** (за винятком **3.1l** та **3.1n**) відовідають критеріям Ліпінського та Вебера, зі значеннями  $clogP$  в межах 2.41 – 4.66. Для них очікувана висока оральна біодоступність. Розрахована величина  $\%ABS$  становить 86.31 – 94.51. Натомість, ліпофільність більшості амідів **3.2** вища ніж 5. І, як наслідок,  $\%ABS$  дещо нижчий і знаходиться в межах 75.52 – 94.51.

Таблиця 3.1

## Характеристики сполук 3.1а-п, 3.2а-г, 3.4а-в та 3.5а-с

| Сполука     | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | Т <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|-------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|             | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |       |                |
| 1           | 2           | 3     | 4            | 5     | 6                    | 7        | 8              | 9                   | 10  | 11     | 12     | 13                | 14    | 15    | 16             |
| <b>3.1a</b> | 12.15       | 13.71 | 12.06        | 13.80 | 169-170              | 79       | 0              | 3                   | 1   | 2.41   | 232.31 | 3                 | 41.99 | 94.51 | 233            |
| <b>3.1b</b> | 10.59       | 12.08 | 10.50        | 12.02 | 185-186              | 75       | 0              | 3                   | 1   | 3.09   | 266.75 | 3                 | 41.99 | 94.51 | 267            |
| <b>3.1c</b> | 9.23        | 10.76 | 9.30         | 10.65 | 186-187              | 84       | 0              | 3                   | 1   | 3.69   | 301.20 | 3                 | 41.99 | 94.51 | 301            |
| <b>3.1d</b> | 14.31       | 11.17 | 14.40        | 10.99 | 201-202              | 91       | 0              | 4                   | 1   | 2.46   | 291.76 | 4                 | 65.78 | 86.31 | 292            |
| <b>3.1e</b> | 14.45       | 11.06 | 14.40        | 10.99 | 212-213              | 84       | 0              | 4                   | 1   | 2.51   | 291.76 | 4                 | 65.78 | 86.31 | 292            |
| <b>3.1f</b> | 9.39        | 10.94 | 9.50         | 10.88 | 156-157              | 76       | 0              | 3                   | 1   | 4.12   | 294.81 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 295            |
| <b>3.1g</b> | 9.54        | 10.94 | 9.50         | 10.88 | 148-150              | 81       | 0              | 3                   | 1   | 4.15   | 294.81 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 295            |
| <b>3.1h</b> | 9.01        | 10.45 | 9.07         | 10.38 | 135-136              | 83       | 0              | 3                   | 1   | 4.65   | 308.83 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 309            |
| <b>3.1i</b> | 9.15        | 10.48 | 9.07         | 10.38 | 142-143              | 77       | 0              | 3                   | 1   | 4.70   | 308.83 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 309            |
| <b>3.1j</b> | 9.66        | 11.19 | 9.71         | 11.12 | 138-139              | 87       | 0              | 3                   | 1   | 4.45   | 288.42 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 288            |
| <b>3.1k</b> | 9.22        | 10.55 | 9.20         | 10.53 | 153-155              | 74       | 0              | 4                   | 1   | 4.08   | 304.42 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 305            |
| <b>3.1l</b> | 8.89        | 10.03 | 8.85         | 10.13 | 138-139              | 70       | 1              | 3                   | 1   | 5.77   | 316.47 | 8                 | 41.99 | 94.51 | 317            |
| <b>3.1m</b> | 9.39        | 10.59 | 9.32         | 10.67 | 164-165              | 81       | 0              | 3                   | 1   | 4.66   | 300.43 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 301            |
| <b>3.1n</b> | 7.67        | 8.61  | 7.59         | 8.68  | 182-184              | 86       | 1              | 3                   | 1   | 5.94   | 369.32 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 369            |
| <b>3.2a</b> | 9.44        | 10.93 | 9.52         | 10.89 | 190-192              | 78       | 0              | 3                   | 1   | 4.08   | 294.38 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 295            |
| <b>3.2b</b> | 12.41       | 9.48  | 12.38        | 9.45  | 241-242              | 84       | 0              | 6                   | 1   | 4.02   | 339.38 | 5                 | 87.81 | 78.71 | 340            |
| <b>3.2c</b> | 7.80        | 8.94  | 7.71         | 8.83  | 213-214              | 88       | 1              | 3                   | 1   | 5.37   | 363.27 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 363            |
| <b>3.2d</b> | 7.63        | 8.92  | 7.71         | 8.83  | 205-206              | 75       | 1              | 3                   | 1   | 5.37   | 363.27 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 363            |
| <b>3.2e</b> | 6.97        | 7.78  | 6.87         | 7.86  | 212-214              | 87       | 1              | 3                   | 1   | 5.52   | 407.72 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 407            |
| <b>3.2f</b> | 6.78        | 7.91  | 6.87         | 7.86  | 222-223              | 82       | 1              | 3                   | 1   | 5.50   | 407.72 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 407            |
| <b>3.2g</b> | 6.80        | 7.79  | 6.87         | 7.86  | 239-240              | 76       | 1              | 3                   | 1   | 5.54   | 407.72 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 407            |
| <b>3.2h</b> | 6.23        | 7.00  | 6.16         | 7.05  | 222-224              | 77       | 1              | 3                   | 1   | 5.75   | 454.72 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 455            |
| <b>3.2i</b> | 6.11        | 7.12  | 6.16         | 7.05  | 235-236              | 87       | 1              | 3                   | 1   | 5.79   | 454.72 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 455            |
| <b>3.2j</b> | 5.65        | 6.56  | 5.61         | 6.42  | 244-245              | 83       | 1              | 3                   | 1   | 5.93   | 499.17 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 499            |
| <b>3.2k</b> | 6.33        | 7.30  | 6.45         | 7.38  | 236-238              | 91       | 1              | 3                   | 1   | 5.57   | 434.30 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 435            |

Таблиця 3.1 (продовження)

| 1           | 2     | 3     | 4     | 5     | 6       | 7  | 8 | 9 | 10 | 11   | 12     | 13 | 14    | 15    | 16  |
|-------------|-------|-------|-------|-------|---------|----|---|---|----|------|--------|----|-------|-------|-----|
| <b>3.2l</b> | 8.65  | 9.76  | 8.58  | 9.82  | 245-246 | 75 | 0 | 3 | 1  | 4.70 | 326.40 | 4  | 41.99 | 94.51 | 327 |
| <b>3.2m</b> | 8.10  | 9.38  | 8.18  | 9.36  | 203-204 | 88 | 0 | 4 | 1  | 4.80 | 342.39 | 5  | 51.22 | 91.33 | 343 |
| <b>3.2n</b> | 11.31 | 8.74  | 11.38 | 8.68  | 251-252 | 79 | 0 | 7 | 1  | 4.57 | 369.40 | 6  | 97.05 | 75.52 | 370 |
| <b>3.2o</b> | 8.45  | 9.41  | 8.18  | 9.36  | 233-234 | 82 | 0 | 4 | 1  | 4.30 | 342.39 | 5  | 51.22 | 91.33 | 343 |
| <b>3.2p</b> | 10.99 | 8.43  | 10.96 | 8.36  | 242-243 | 85 | 0 | 7 | 1  | 4.95 | 383.43 | 7  | 97.05 | 75.52 | 384 |
| <b>3.2q</b> | 10.79 | 8.30  | 10.96 | 8.36  | 249-250 | 80 | 0 | 7 | 1  | 4.45 | 383.43 | 7  | 97.05 | 75.52 | 384 |
| <b>3.2r</b> | 7.51  | 8.62  | 7.60  | 8.70  | 201-202 | 76 | 0 | 5 | 1  | 4.15 | 368.46 | 6  | 60.46 | 88.14 | 369 |
| <b>3.4a</b> | 7.99  | 9.00  | 7.90  | 9.04  | 205-206 | 79 | 1 | 4 | 0  | 5.16 | 354.82 | 3  | 51.97 | 91.07 | 355 |
| <b>3.4b</b> | 7.35  | 8.35  | 7.20  | 8.24  | 199-200 | 91 | 1 | 4 | 0  | 5.74 | 389.26 | 3  | 51.97 | 91.07 | 389 |
| <b>3.5a</b> | 8.78  | 10.09 | 8.74  | 10.01 | 231-232 | 88 | 0 | 3 | 1  | 4.72 | 320.42 | 5  | 41.99 | 94.51 | 321 |
| <b>3.5b</b> | 8.35  | 9.58  | 8.28  | 9.47  | 224-225 | 81 | 0 | 3 | 1  | 4.88 | 338.41 | 5  | 41.99 | 94.51 | 339 |
| <b>3.5c</b> | 7.96  | 9.22  | 7.86  | 9.00  | 204-205 | 84 | 1 | 3 | 1  | 5.05 | 356.40 | 5  | 41.99 | 94.51 | 357 |



Для отриманих сполук проведено дослідження антимікробної та протипухлинної активностей. Вивчення антимікробної активності здійснено CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), за підтримки Wellcome Trust (UK) та університету Квінсленда (Австралія). Як тестові мікроорганізми було використано п'ять штамів бактерій: *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*) ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) ATCC 27853 і *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 43300 та двох грибків: *Candida albicans* (*C.albicans*) ATCC 90028 і *Cryptococcus neoformans* (*C. Neoformans*) ATCC 208821.

Інгібування росту бактерій визначали вимірюванням поглинання при 600 нм (OD600), використовуючи автоматизований монохроматор/спектрограф Tecan M1000 Pro для зчитування планшетів. Інгібування росту *C. albicans* визначали вимірюванням поглинання при 530 нм (OD530), тоді як інгібування росту *C. neoformans* визначали, вимірюючи різницю поглинання між 600 і 570 нм (OD600-570) після додавання резазурину (0.001% кінцевої концентрації) та інкубації при 35°C протягом додаткових 2-х год. Поглинання вимірювали за допомогою спектрофотометра для зчитування планшетів Biotek Synergy HTX. Відсоток інгібування росту розраховували для кожної комірки мікротитраційного планшету, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) та позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на тій же пластині, що й зразок для оцінки.

Відсоток інгібування росту (GI, %) індивідуального зразка розраховується на основі негативного (лише середовищ) та позитивного (бактеріальних / грибкових середовищ без інгібіторів) контролів. Зауважимо, що значення негативного інгібування вказують на те, що швидкість росту (або OD600) вище порівняно з негативним контролем (тільки бактерії / грибки встановлено на 0% гальмування).

Результати досліджень протимікробної активності наведено у табл. 3.2.

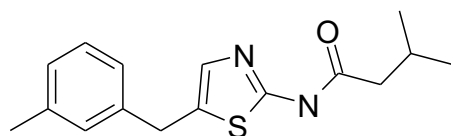
Таблиця 3.2

## Протимікробна активність сполук 3.1 та 3.2

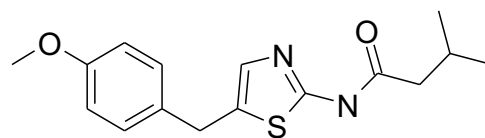
| Сполука     | <i>S. aureus</i><br>ATCC 43300 | <i>E. coli</i> ATCC<br>ATCC 25922 | <i>K. pneumoniae</i><br>ATCC 700603 | <i>P. Aeruginosa</i><br>ATCC 27853 | <i>A. Baumannii</i><br>ATCC 19606 | <i>C. albicans</i><br>ATCC 90028 | <i>C. Neofor-</i><br><i>mans</i> ATCC<br>208821 |
|-------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>3.1f</b> | -21.9; -8.7                    | 5.7; 6.8                          | 11.7; 2.1                           | 5.2; 9.0                           | -1.6; -8.4                        | 29.3; 24.9                       | -2.3; 3.1                                       |
| <b>3.1g</b> | -0.3; 2.5                      | -2.3; -3.5                        | -11.0; -3.5                         | -4.3; 7.3                          | 10.4; 2.0                         | 15.9; 22.0                       | -5.8; -9.2                                      |
| <b>3.1j</b> | 0.3; 11.9                      | -3.0; 7.6                         | -4.3; 10.8                          | 12.5; 5.1                          | -6.7; 10.9                        | 12.3; 15.5                       | <b>102.7; 87.8</b>                              |
| <b>3.1k</b> | 10.3; 7.5                      | -1.0; -1.7                        | -1.2; -1.4                          | -1.4; -5.5                         | 0.7; 35.0                         | 20.0; 23.9                       | <b>-116.2; -27.1</b>                            |
| <b>3.2b</b> | 10.0; 15.7                     | 1.2; 3.1                          | -5.3; 4.3                           | 0.0; 2.6                           | -1.2; 8.7                         | <b>16.7; 23.1</b>                | -1.5; -96.1                                     |
| <b>3.2c</b> | -2.5; 7.6                      | -4.4; 3.4                         | -0.4; 0.6                           | -1.7; 0.8                          | -2.3; 2.4                         | 8.4; 9.0                         | -3.6; -3.8                                      |
| <b>3.2d</b> | 19.6; 18.6                     | 3.1; 6.0                          | 1.6; 8.7                            | -1.5; 1.7                          | 11.2; 11.5                        | 5.7; 6.6                         | -5.0; -8.7                                      |
| <b>3.2e</b> | -5.1; 8.5                      | -5.1; 5.5                         | -2.2; 5.3                           | 0.3; 0.4                           | -2.2; 0.2                         | 2.2; 9.0                         | 2.2; 8.3                                        |
| <b>3.2f</b> | -1.9; 13.2                     | -1.3; 1.3                         | -1.1; 4.9                           | -1.0; -1.7                         | -3.4; 11.2                        | -6.2; 3.0                        | -1.6; -3.4                                      |
| <b>3.2g</b> | 16.0; 16.3                     | 3.1; 3.5                          | 1.6; 9.0                            | 1.6; 8.7                           | 14.3; 15.7                        | 3.1; 7.2                         | 0.6; 1.3                                        |
| <b>3.2h</b> | -14.4; -29.3                   | -14.7; -15.6                      | -4.9; -5.1                          | -7.5; -7.8                         | -10.8; -13.7                      | 1.1; 1.2                         | -0.5; 0.5                                       |
| <b>3.2i</b> | 0.2; 5.3                       | -8.0; 6.1                         | -3.4; 1.5                           | -0.1; -5.1                         | -15.2; -17.1                      | 1.5; 6.5                         | 10.9; 2.9                                       |
| <b>3.2j</b> | -4.1; 1.8                      | -2.9; -5.8                        | -1.8; -5.7                          | -4.3; 3.9                          | -0.5; -16.1                       | 7.4; 7.5                         | -2.1; -7.5                                      |
| <b>3.2k</b> | -1.9; -12.3                    | 1.3; 6.9                          | -13.6; 4.0                          | 7.2; 8.5                           | -15.1; -2.8                       | 5.0; 6.2                         | <b>21.6; 28.8</b>                               |
| <b>3.2l</b> | 12.2; 13.6                     | 0.1; 2.6                          | -1.0; 7.3                           | -0.5; -3.9                         | 15.0; 16.1                        | 3.9; 6.9                         | -3.4; -8.2                                      |
| <b>3.2m</b> | 1.8; 13.9                      | 5.5; 7.3                          | 13.8; 9.4                           | -5.0; 3.5                          | -8.2; 5.3                         | 0.5; 9.1                         | 0.1; 3.8                                        |
| <b>3.2n</b> | -1.4; -16.5                    | 3.5; 5.7                          | -15.8; -6.6                         | 7.0; 9.0                           | -1.8; -9.8                        | 7.3; 8.4                         | <b>21.9; 30.5</b>                               |
| <b>3.2o</b> | -0.8; 2.8                      | -1.1; -1.6                        | 1.6; 7.8                            | -0.2; -1.6                         | -0.0; 2.3                         | 3.8; 4.9                         | -1.5; 1.7                                       |
| <b>3.2p</b> | -10.6; -18.6                   | -12.0; -12.9                      | -10.7; -4.2                         | -2.6; -7.3                         | -31.7; -42.6                      | 1.2; 7.7                         | -1.0; -4.2                                      |
| <b>3.2q</b> | 19.2; 10.9                     | 10.4; 7.3                         | 12.4; 14.4                          | -3.3; 6.0                          | -7.1; 15.4                        | 1.2; 4.6                         | -1.5; -2.8                                      |

Як було встановлено, отримані амідни проявили антимікробну активність різного рівня. Для деяких з них вона взагалі не спостерігалась. Також слід зазначити, що якоїсь чіткої кореляції структура–активність виявлено не було. Зокрема, найбільш активною виявилась сполука **3.1j** ( $R = 3\text{-CH}_3$ ,  $R^1 = i\text{-C}_4\text{H}_9$ ) стосовно штаму грибків *Cryptococcus neoformans var. grubii* (*C. Neoformans*). В той же час сполука **3.1k** ( $R = 4\text{-CH}_3\text{O}$ ,  $R^1 = i\text{-C}_4\text{H}_9$ ) проявила абсолютно протилежний результат – вона стимулювала ріст цих грибків. Стимулювання проліферації спостерігалось і для сполуки **3.2p** щодо штаму бактерій *A. Baumannii ATCC 19606*. Про антимікробні властивості сполук подібної будови повідомляється у роботі [116].

Для сполук **3.1f, g**,  $R^1 = i\text{-C}_3\text{H}_7$ , які є найближчими гомологами **3.1j**, вищезгадана активність не спостерігалась. Це, ймовірно, свідчить про можливий ліпофільний характер активного сайту біомішені. Амідни **3.1j, k** та **3.1f, g** також проявили помірну активність щодо штаму грибків *Candida albicans* (*C. Albicans*).



**3.1j** *C. neoformans* GI = 102.7; 87.8  
MIC = 4  $\mu\text{M}$



**3.1k** *C. neoformans* GI = -116.2; -27.1

Для амідів, отриманих на основі ароматичних кислот, виразної антибактеріальної та протигрибкової активності не спостерігалось. Сполуки **3.2k** та **3.2n** проявили помірну активність щодо штаму грибків *Cryptococcus neoformans var. grubii* (*C. neoformans*), а **3.2b** щодо *Candida albicans*. Незначна антибактеріальна активність спостерігалась щодо штаму *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) у випадку сполук **3.2b, 3.2d, 3.2g, 3.2l, 3.2q** та *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) (сполуки **3.2l, 3.2g**).

Сполуку **3.1j** було відібрано для другого етапу досліджень, який полягав у знаходженні мінімальної інгібуючої концентрації MIC та визначенні цитотоксичності ( $\text{CC}_{50}$  та  $\text{HC}_{10}$ ) щодо ембріональних клітин нирок людини (Human embryonic kidney cells) та еритроцитів людини

(Human red blood cells). Результати досліджень наведено у табл. 3.3. Зазначений експеримент підтвердив протигрибкову активність зазначеної сполуки відносно *C. Neofor-mans* ATCC 208821. Як було встановлено, мінімальна інгібуюча концентрація становила 4μM.

Таблиця 3.3

**Протигрибкова активність сполуки 3.1j відносно *C. Neoformans*  
ATCC 208821 та цитотоксичність щодо ембріональних клітин  
нирок та еритроцитів людини**

| Сполука     | MIC  | CC <sub>50</sub> | HC <sub>10</sub> |
|-------------|------|------------------|------------------|
| <b>3.1j</b> | 4; 4 | 10.3; 13.2       | >32; >32         |

Вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук виконувалось у рамках міжнародної наукової програми *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (*NCI*, Бетезда, Меріленд, США).

Дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини, в тому числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку кишківника (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (PC-3, Du-145) та молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468) при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л. Кількісним критерієм активності сполук був розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) у порівнянні з контролем [117-125]. Для прескринінгу протипухлинної активності відібрано сполуки **3.1b-3.1e, 3.1h, 3.1i, 3.1l-2.1n, 3.2a, 3.2r, 3.4a, 3.4b, 3.5a-с**. Отримані результати вивчення протипухлинної активності наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Цитотоксичність сполук 3.1b-3.1e, 3.1h, 3.1i, 3.1l-2.1n, 3.2a, 3.2r, 3.4a, 3.4b, 3.5a-с у концентрації 10<sup>-5</sup> М  
на 60 лініях ракових клітин**

| №<br>сполуки | Середня<br>мітотична<br>активність<br>60 ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 2                                                 | 3                                                   | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.1b</b>  | 92.39                                             | 67.32 – 104.40                                      | LOX IMVI (Меланома) 71.84; UACC-62 (Меланома) 71.16; CAKI-1 (Рак нирок) 67.32                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3.1c</b>  | 93.36                                             | 71.24 – 111.03                                      | НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 71.97; LOX IMVI (Меланома) 71.24; CAKI-1 (Рак нирок) 72.29                                                                                                                                                                                            |
| <b>3.1d</b>  | 91.67                                             | 65.13 – 123.61                                      | НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 72.53; LOX IMVI (Меланома) 65.13; UACC-62 (Меланома) 69.71; CAKI-1 (Рак нирок) 67.80.                                                                                                                                                                 |
| <b>3.1e</b>  | 82.65                                             | 31.43 – 124.63                                      | К-562 (Лейкемія) 57.76; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 42.61; LOX IMVI (Меланома) 31.43; М14 (Меланома) 42.08; UACC-62 (Меланома) 34.02; АСНН (Рак нирок) 43.38; CAKI-1 (Рак нирок) 45.17                                                                                            |
| <b>3.1h</b>  | 41.50                                             | -31.79 – 69.61                                      | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -7.944</b> ; К-562 (Лейкемія) 24.77; MOLT-4 (Лейкемія) 28.54; SR (Лейкемія) 25.82; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 19.93; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 10.99; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -31.79</b>                                                    |
| <b>3.1i</b>  | 54.70                                             | 0.64 – 88.99                                        | SR (Лейкемія) 33.453; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 28.58; MDA-MB-435 (Меланома) 0.64; MCF7 (Рак молочної залози) 37.36; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 26.24                                                                                                                       |
| <b>3.1l</b>  | 36.90                                             | -25.94 – 70.27                                      | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -18.20</b> ; CCRF-CEM (Лейкемія) 21.33; CCRF-CEM (Лейкемія) 21.33; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 16.54; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 15.38; <b>SNB-75 (Рак ЦНС) -0.16</b> ; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -25.94</b> ; <b>RXF 393 (Рак нирок) -7.29</b> |
| <b>3.1m</b>  | 99.70                                             | 73.16 – 114.18                                      | К-562 (Лейкемія) 73.16; UACC-62 (Меланома) 77.73                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3.1n</b>  | 87.20                                             | 41.95 – 111.95                                      | К-562 (Лейкемія) 41.95; SR (Лейкемія) 53.17; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 55.14; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 65.42; MDA-MB-435 (Меланома) 44.30                                                                                                                            |
| <b>3.2a</b>  | 74.14                                             | 17.80 – 109.28                                      | К-562 (Лейкемія) 23.24; SR (Лейкемія) 44.77; MDA-MB-435 (Меланома) 17.80; UACC-62 (Меланома) 53.63                                                                                                                                                                                          |

Таблиця 3.4 (продовження)

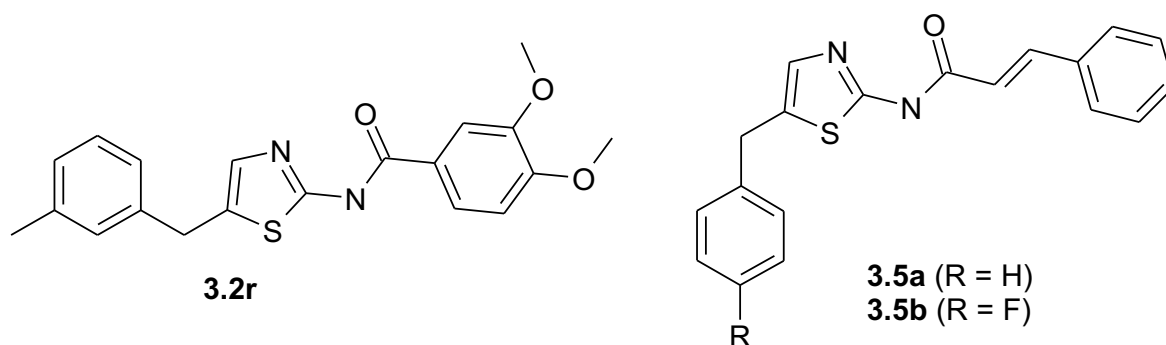
| 1           | 2      | 3              | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------|--------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.2r</b> | 26.00  | -31.29 – 68.00 | HL-60(ТВ) (Лейкемія) 14.05; К-562 (Лейкемія) 11.63; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -31.91; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 6.70; <b>SF-295 (Рак ЦНС) -28.69; SF-539 (Рак ЦНС) -5.03; MDA-MB-435 (Меланома) -20.30; SK-MEL-5 (Меланома) -31.29; RXF 393 (Рак нирок) -0.45</b>                                                 |
| <b>3.4a</b> | 103.92 | 51.41 – 119.13 | CCRF-CEM (Лейкемія) 51.41; UO-31 (Рак нирок) 72.49                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>3.4b</b> | 103.04 | 71.74 – 142.94 | HL-60(ТВ) (Лейкемія) 75.83; К-562 (Лейкемія) 76.96; SR (Лейкемія) 71.74                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.5a</b> | 17.94  | -45.32 – 85.67 | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -45.32; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 2.22</b><br>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -4.58; <b>SF-295 (Рак ЦНС) -10.68; SF-539 (Рак ЦНС) -22.16; SNB-75 (Рак ЦНС) -2.19; MDA-MB-435 (Меланома) -40.87; UACC-62 (Меланома) 3.28; OVCAR-3 (Рак яєчників) -34.13; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 2.68</b> |
| <b>3.5b</b> | 27.07  | -36.79 – 94.91 | <b>COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -3.20; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) -3.20; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) -14.17; SF-539 (Рак ЦНС) -10.27; MDA-MB-435 (Меланома) -36.79; OVCAR-3 (Рак яєчників) -31.99; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) -13.81; RXF 393 (Рак нирок) -0.11</b>                                       |
| <b>3.5c</b> | 33.07  | -48.25 – 75.71 | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -26.59; К-562 (Лейкемія) 13.97; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 13.74; MDA-MB-435 (Меланома) -48.25; SK-MEL-5 (Меланома) 2.79; UACC-62 (Меланома) 14.11; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 8.11</b>                                                                                                            |

Як було встановлено, протипухлинна активність синтезованих сполук **3.1** залежить від довжини карбонового ланцюга амідного фрагменту. У випадку амідів оцтової **3.1b, c** та ціаноцтової **3.1d, e** кислот протипухлинний ефект був незначний. Середня мітотична активність становила 82.65 – 93.36%. Натомість згадана активність різко зростала у випадку амідів валер'янової **3.1h, i** та енантової **3.1l** кислот. Для ряду ліній у випадку цих сполук спостерігався цитотоксичний ефект. Це, зокрема, щодо ліній лейкемії HL-60(TB) та меланоми MDA-MB-435 (сполуки **3.1h** та **3.1l**), а також раку центральної нервової системи **SNB-75** і раку нирок **RXF 393** (сполука **3.1l**).

При заміні алкільного радикалу на циклогексановий (сполуки **3.1m, n**) активність знову падала. Не проявили значного протипухлинного ефекту і їхні ароматичні аналоги – амід бензойної кислоти **3.2a** та фталіміди **3.4a, b**. В той же час аміди коричних кислот **3.5a-c**, які є вінілогами **3.2a**, володіють значним протипухлинним ефектом щодо широкого спектру ліній ракових клітин. Причому в багатьох випадках такий ефект був цитотоксичним.

Позитивний ефект мало також введення метоксигруп в 3,4-положення арильного радикалу амідного фрагменту, зокрема, сполука **3.2r** виявила високу активність.

За результатами вищезгаданого прескринінгу ідентифіковано “сполуки-хіти” **3.2r** та **3.5a, b** які, як уже зазначалось, проявили значний цитостатичний і цитотоксичний ефект на більшості лініях ракових захворювань людини. Вони були відібрані для подальшого ґрунтового *in vitro* скринінгу як потенційні протипухлинні агенти.



Другий етап досліджень полягав у тестуванні зазначених сполук на 60 лініях ракових клітин у п'яти концентраціях при 10-ти кратному розведенні (100µM, 10µM, 1µM, 0,1µM та 0,01µM) згідно стандартної процедури NCI [121-125].

На основі експериментальних даних ґрунтового *in vitro* скринінгу сполук розраховано три дозозалежні параметри:

- GI<sub>50</sub> – концентрація, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії;
- TGI – концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту;
- LC<sub>50</sub> – концентрація речовини, що приводить до 50% загибелі клітин.

Показник GI<sub>50</sub> інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а LC<sub>50</sub> є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо значення досліджуваних параметрів (GI<sub>50</sub>, TGI та LC<sub>50</sub>) є меншими, ніж 100µM, сполуки трактують як активні (відносно даної лінії).

Одержані дані ґрунтового *in vitro* скринінгу сполук наведено в табл. 3.5. Його аналіз підтвердив високу протипухлинну активність досліджуваних сполук відносно більшості ліній ракових клітин, про що свідчать показники середніх значень GI<sub>50</sub>, які становлять 0.997 µM (**3.2r**) та 4.059 µM (**3.5b**). Найбільш чутливими до сполуки **3.2r** були лінії меланоми LOX IMVI, M14 та UACC-62. Значення GI<sub>50</sub> для них було менше 65.9 нм. Також слід відзначити цитотоксичний ефект сполуки **3.2r** щодо лінії недрібноклітинного раку легень NCI-H522 (LC<sub>50</sub> = 51.6µM), епітеліального раку кишківника HT29 (LC<sub>50</sub> = 80.9 µM) та KM12 (LC<sub>50</sub> = 97.9µM), раку ЦНС – лінії SF-539 (LC<sub>50</sub> = 34.3µM) і U251 (LC<sub>50</sub> = 92.9µM), меланоми – лінія SK-MEL-5 (LC<sub>50</sub> = 26.1µM). Чутливість ліній різних типів ракових клітин до сполуки **3.5b** була доволі відмінною. Зокрема, у випадку ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку кишківника, рак ЦНС, раку яєчників, раку простати та раку молочної залози дана сполука діяла в концентраціях < 1µM, в той же час у випадку меланоми та раку нирки > 10µM. Цитотоксичного ефекту сполука **3.5b** не проявила.



Таблиця 3.5

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3.2r та 3.5a, b на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

| Лінія клітин раку                                                       | Протиракова активність <i>in vitro</i> |              |                  |       |                  |        |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------|------------------|-------|------------------|--------|
|                                                                         | 3.2r                                   |              | 3.5a             |       | 3.5b             |        |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                       | TGI          | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI    |
| 1                                                                       | 2                                      | 3            | 4                | 5     | 6                | 7      |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                        |              |                  |       |                  |        |
| CCRF-CEM                                                                | 0.352                                  | > 100        | 0.192            | 65.3  | 0.0886           | > 100  |
| HL-60 (TB)                                                              | <b>0.235</b>                           | <b>0.884</b> | 0.174            | 0.406 | 0.0351           | 0.327  |
| K-562                                                                   | 0.0347                                 | > 100        | 0.0513           | 13.7  | 0.0426           | > 100  |
| MOLT-4                                                                  | 0.435                                  | 20.2         | 0.283            | > 100 | 0.434            | > 100  |
| RPMI-8226                                                               | 0.347                                  | 11.2         | 0.313            | 7.86  | 0.475            | > 100  |
| SR                                                                      | 0.220                                  | 14.2         | 0.0370           | 3.23  | 0.0886           | > 100  |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                        |              |                  |       |                  |        |
| A549/ATCC                                                               | 0.462                                  | 24.8         | 0.329            | 30.3  | 0.0755           | > 100  |
| EKVX                                                                    | -                                      | -            | 0.487            | > 100 | 0.712            | > 100  |
| HOP-62                                                                  | 0.359                                  | 58.7         | 0.375            | 15.2  | 0.453            | > 100  |
| HOP-92                                                                  | 0.194                                  | 0.990        | 3.93             | 72.0  | 0.646            | > 100  |
| NCI-H226                                                                | 1.30                                   | > 100        | 4.33             | > 100 | 0.749            | > 100  |
| NCI-H23                                                                 | 0.656                                  | 69.3         | 0.508            | 24.1  | 0.388            | > 100  |
| NCI-H322M                                                               | 11.4                                   | > 100        | 0.607            | 12.7  | 0.330            | > 100  |
| NCI-H460                                                                | 0.385                                  | 11.9         | 0.309            | 11.1  | 0.151            | > 100  |
| NCI-H522                                                                | 0.125                                  | 0.575        | 0.137            | 11.3  | 0.0631           | -      |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                        |              |                  |       |                  |        |
| SF-268                                                                  | 0.497                                  | > 100        | 0.946            | > 100 | 0.489            | > 100  |
| SF-295                                                                  | 0.305                                  | 19.2         | 0.285            | 1.78  | 0.0554           | 17.4   |
| SF-539                                                                  | 0.222                                  | 0.624        | 0.186            | 0.606 | 0.105            | 0.667  |
| SNB-19                                                                  | 1.06                                   | > 100        | 0.399            | 27.3  | 0.283            | > 100  |
| SNB-75                                                                  | 0.260                                  | 46.6         | 0.123            | 4.81  | 0.131            | > 100  |
| U251                                                                    | 0.285                                  | 15.9         | 0.272            | 6.13  | 0.0727           | > 100  |
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b>               |                                        |              |                  |       |                  |        |
| COLO 205                                                                | 0.248                                  | 0.609        | 0.288            | 2.13  | 0.219            | > 100  |
| HCC-2998                                                                | 0.776                                  | > 100        | 0.271            | 3.09  | 0.223            | 30.5   |
| HCT-116                                                                 | 0.415                                  | > 100        | 0.227            | 11.1  | 0.0446           | > 100  |
| HCT-15                                                                  | 0.116                                  | > 100        | 0.0630           | > 100 | 0.0601           | > 100  |
| HT29                                                                    | 0.218                                  | 11.6         | 0.193            | > 100 | 0.0511           | > 100  |
| KM12                                                                    | 0.101                                  | 10.5         | 0.222            | 15.8  | 0.0646           | > 100  |
| SW-620                                                                  | 0.0592                                 | 53.9         | 0.210            | > 100 | 0.0543           | > 100  |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                                       |                                        |              |                  |       |                  |        |
| LOX IMVI                                                                | <b>0.0477</b>                          | > 100        | 0.296            | 5.40  | 0.0757           | > 100  |
| MALME-3M                                                                | 19.5                                   | 68.3         | 1.77             | > 100 | 0.0837           | > 100  |
| M14                                                                     | <b>0.0659</b>                          | 32.6         | 0.140            | 5.53  | 0.0507           | 0.892  |
| MDA-MB-435                                                              | 0.105                                  | -            | 0.0309           | 0.131 | <b>0.0269</b>    | 0.0900 |
| SK-MEL-2                                                                | 0.180                                  | 0.670        | 0.504            | 47.8  | 17.3             | > 100  |

| 1                                                 | 2             | 3     | 4     | 5     | 6             | 7     |
|---------------------------------------------------|---------------|-------|-------|-------|---------------|-------|
| <b>SK-MEL-28</b>                                  | 1.04          | > 100 | 1.52  | > 100 | 13.6          | > 100 |
| <b>SK-MEL-5</b>                                   | 0.226         | 0.562 | 0.222 | 5.08  | <b>0.0590</b> | > 100 |
| <b>UACC-257</b>                                   | 0.268         | 36.3  | 4.48  | > 100 | > 100         | > 100 |
| <b>UACC-62</b>                                    | <b>0.0355</b> | 35.9  | 0.139 | 3.83  | <b>0.0789</b> | > 100 |
| <b>Рак яєчників (<i>Ovarian Cancer</i>)</b>       |               |       |       |       |               |       |
| <b>IGROV1</b>                                     | 1.17          | > 100 | 0.419 | 41.6  | 0.264         | > 100 |
| <b>OVCAR-3</b>                                    | 0.279         | 0.721 | 0.260 | 1.91  | 0.0632        | 0.248 |
| <b>OVCAR-4</b>                                    | 2.51          | > 100 | 1.99  | 11.8  | 0.571         | > 100 |
| <b>OVCAR-5</b>                                    | 10.9          | > 100 | 0.495 | 22.2  | 0.319         | > 100 |
| <b>OVCAR-8</b>                                    | 0.513         | 41.3  | 0.430 | 16.7  | 0.369         | > 100 |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                                | 0.267         | 85.0  | 0.225 | 8.67  | 0.0564        | > 100 |
| <b>SK-OV-3</b>                                    | 0.460         | > 100 | 0.458 | 6.24  | 3.04          | > 100 |
| <b>Рак простати (<i>Prostate Cancer</i>)</b>      |               |       |       |       |               |       |
| <b>PC-3</b>                                       | 0.259         | > 100 | 0.301 | > 100 | 0.224         | > 100 |
| <b>DU-145</b>                                     | 0.442         | 17.1  | 0.448 | > 100 | 0.199         | > 100 |
| <b>Рак нирок (<i>Renal Cancer</i>)</b>            |               |       |       |       |               |       |
| <b>786-0</b>                                      | 0.554         | 85.0  | 0.597 | 10.8  | 0.0698        | > 100 |
| <b>A498</b>                                       | 2.26          | 8.68  | 0.240 | 3.39  | 0.521         | > 100 |
| <b>ACHN</b>                                       | 0.287         | > 100 | 0.438 | 12.1  | 0.0892        | > 100 |
| <b>CAKI-1</b>                                     | 0.153         | > 100 | 0.121 | 25.2  | 0.0586        | > 100 |
| <b>RXF 393</b>                                    | 0.464         | 35.7  | 0.313 | 3.08  | 0.212         | 65.5  |
| <b>SN12C</b>                                      | 0.688         | > 100 | 0.494 | 27.0  | 0.743         | > 100 |
| <b>TK-10</b>                                      | 0.590         | 30.8  | 1.55  | 21.6  | > 100         | > 100 |
| <b>UO-31</b>                                      | 0.443         | > 100 | 0.504 | 16.8  | 0.222         | > 100 |
| <b>Рак молочної залози (<i>Breast Cancer</i>)</b> |               |       |       |       |               |       |
| <b>MCF7</b>                                       | 0.393         | > 100 | 0.134 | > 100 | 0.0417        | > 100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                            | 0.445         | 35.8  | 0.453 | 7.21  | 0.174         | > 100 |
| <b>HS 578T</b>                                    | 0.292         | 37.8  | 0.292 | 5.95  | 0.433         | > 100 |
| <b>BT-549</b>                                     | 0.839         | 47.9  | 1.95  | > 100 | 43.2          | > 100 |
| <b>T-47D</b>                                      | 0.106         | 33.0  | 0.308 | > 100 | 0.522         | > 100 |
| <b>MDA-MB-468</b>                                 | 0.374         | 16.2  | 0.479 | > 100 | 0.269         | 46.8  |

Для об'єктивної інтерпретації даних дослідження протипухлинної активності розраховано також індекс селективності (SI) ефекту сполук на рівні ефективного інгібування, що являє собою відношення середнього значення показника активності MID GI<sub>50</sub> для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Величину індексу селективності в межах 3-6 трактують як помірну селективність, значення SI > 6 свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту [126]. Параметри активності досліджуваних сполук

наведено у табл. 3.6. У випадку сполуки **3.2r** помірна селективність спостерігалася щодо лейкемії,  $SI = 3.679$ . Натомість сполука **3.5b** селективно діяла на лінії лейкемії, епітеліального раку кишківника, раку ЦНС та простати. Причому індекс селективності був доволі високий  $SI = 19.15 - 39.79$ .

Таблиця 3.6

**Селективність дії сполук 3.2r та 3.5a, b на окремі види ракових захворювань на рівні  $GI_{50}$**

| Сполука     | Параметр  | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------|-----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             |           | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.2r</b> | $GI_{50}$ | 0.271    | 1.860 | 0.276 | 0.438 | 2.385 | 2.300 | 0.680 | 0.351 | 0.408 |
|             | SI        | 3.679    | 0.536 | 3.612 | 2.276 | 0.418 | 0.433 | 1.466 | 2.840 | 2.444 |
| <b>3.5a</b> | $GI_{50}$ | 0.175    | 1.224 | 0.211 | 0.369 | 1.011 | 0.611 | 0.532 | 0.375 | 0.603 |
|             | SI        | 3.246    | 0.464 | 2.692 | 1.539 | 0.562 | 0.930 | 1.068 | 1.515 | 0.942 |
| <b>3.5b</b> | $GI_{50}$ | 0.194    | 0.396 | 0.102 | 0.189 | 14.59 | 0.669 | 12.74 | 0.212 | 7.440 |
|             | SI        | 20.92    | 10.25 | 39.79 | 21.48 | 0.278 | 6.067 | 0.319 | 19.15 | 0.546 |

\* Л – лейкемія, НКРЛ – недрібноклітинний рак легень, ЕПК – епітеліальний рак кишківника, РЦНС – рак ЦНС, М – меланома, РЯ – рак яєчників, РН – рак нирки, РП – рак простати, РМЗ – рак молочної залози.

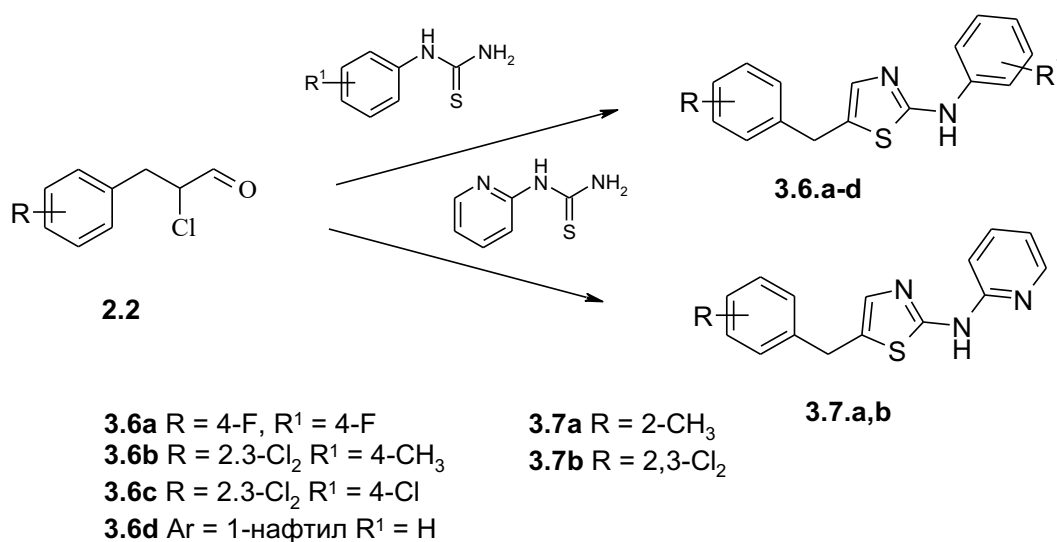
Таблиця 3.7 ілюструє активність сполук **3.2r** та **3.5b** у порівнянні з відомими лікарськими засобами – 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином, а також природньою речовиною протипухлинної дії – куркуміном. Як можна побачити, протипухлинна активність сполуки **3.5b** на рівні  $GI$  значно вища за 5-FU і співмірна з цисплатином та куркуміном. В той же час активність сполуки **3.2r** на порядок переважає активність цих препаратів порівняння.

Таблиця 3.7

**Порівняння протипухлинної дії сполуки 3.2r та 3.5a, b з 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном**

| Сполука     | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|-------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|             | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.2r</b> | 0.271    | 1.860 | 0.276 | 0.438 | 2.385 | 2.300 | 0.680 | 0.351 | 0.408 | 0.997  |
| <b>3.5a</b> | 0.175    | 1.224 | 0.211 | 0.369 | 1.011 | 0.611 | 0.532 | 0.375 | 0.603 | 0.568  |
| <b>3.5b</b> | 0.194    | 0.396 | 0.102 | 0.189 | 14.59 | 0.669 | 12.74 | 0.212 | 7.440 | 4.059  |
| 5-FU        | 15.1     | >100  | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин   | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін    | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

Для з'ясування впливу карбонільної групи амідного зв'язку нами було досліджено деякі 2-ариламіно-5-бензилтіазоли. Їх отримували взаємодією 3-арил-2-хлорпропаналів **2.2** з арилтіосечовинами та 2-піридилтіосечовиною. Взаємодію проводили в середовищі киплячого спирту. Гідрохлориди, що утворювалися, переводили в основи дією водних лугів.



Сполуки **3.6a-d** та **3.7a,b** легкорозчинні у полярних розчинниках, нерозчинні у мінеральних кислотах. Вони дуже важко утворюють солі, що вказує на низьку основність атомів нітрогену. Їхні характеристики наведено у табл. 3.8, а дані досліджень протипухлинної активності – у табл. 3.9.

Дослідження протипухлинної активності показали, що сполуки **3.6b, c** та **3.7b** з 2,3-дихлорним замісником активності не проявляють. Інші сполуки володіють помірною активністю. Зокрема, до згаданих сполук виявилась чутливою лінія лейкемії K-562 (GP = 21.22 – 38.37%). Слід зазначити, що 2-ариламінопохідні тіазолу **3.6** проявляють значно кращу активність, ніж відповідні 2-амінопохідні **2.4**.

Таблиця 3.8

## Характеристики сполук 3.6a-d та 3.7a,b

| Сполука     | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS   | M <sup>+</sup> |
|-------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|--------|----------------|
|             | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |        |                |
| <b>3.6a</b> | 9.20        | 10.67 | 9.27         | 10.60 | 185-186              | 84       | 1              | 2                   | 1   | 5.51   | 302.35 | 4                 | 24.92 | 100.40 | 303            |
| <b>3.6b</b> | 7.92        | 9.27  | 8.02         | 9.18  | 193-194              | 79       | 1              | 2                   | 1   | 6.89   | 349.29 | 4                 | 24.92 | 100.40 | 349            |
| <b>3.6c</b> | 7.50        | 8.72  | 7.58         | 8.67  | 201-202              | 74       | 1              | 2                   | 1   | 7.12   | 369.70 | 4                 | 24.92 | 100.40 | 370            |
| <b>3.6d</b> | 8.91        | 10.02 | 8.85         | 10.13 | 185-186              | 87       | 1              | 2                   | 1   | 6.34   | 316.43 | 4                 | 24.92 | 100.40 | 317            |
| <b>3.7a</b> | 14.89       | 11.47 | 14.93        | 11.40 | 172-173              | 78       | 0              | 3                   | 1   | 4.68   | 281.38 | 4                 | 37.81 | 95.96  | 282            |
| <b>3.7b</b> | 12.42       | 9.61  | 12.50        | 9.54  | 161-162              | 84       | 1              | 3                   | 1   | 5.54   | 336.25 | 4                 | 37.81 | 95.96  | 336            |

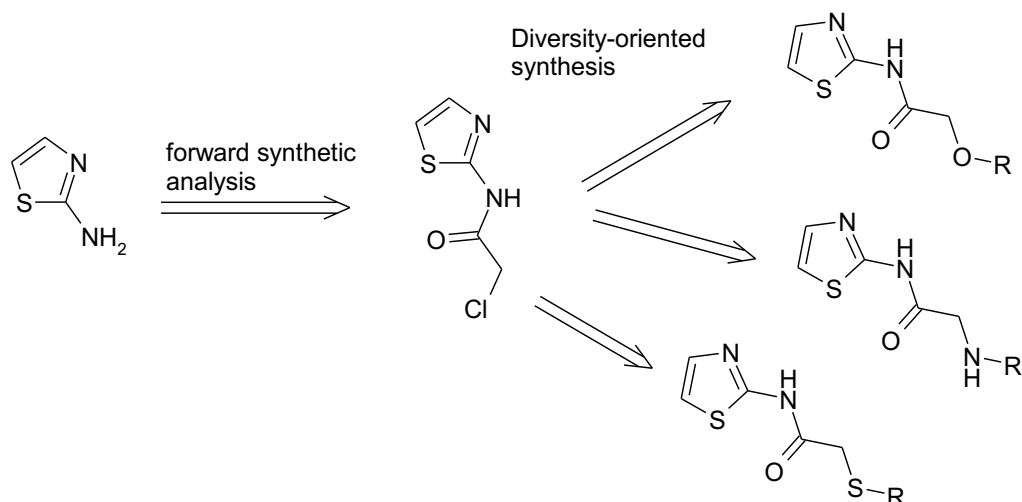
Таблиця 3.9

Цитотоксичність сполук 3.6a, d та 3.7a у концентрації 10<sup>-5</sup> М на 60 лініях ракових клітин

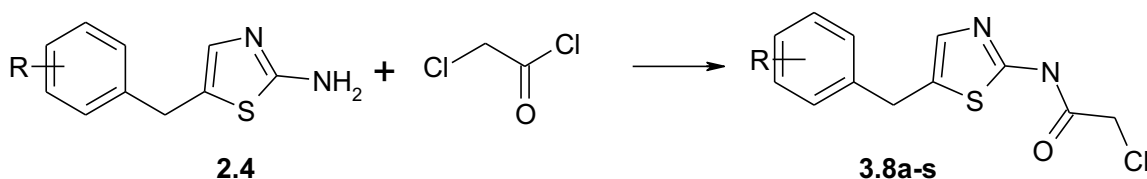
| № сполуки   | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP, %                                                                                          |
|-------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.6a</b> | 82.21                                    | 25.47 – 113.37                             | К-562 (Лейкемія) 25.47; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 37.68; LOX IMVI (Меланома) 34.39; UACC-62 (Меланома) 35.15; ACHN (Рак нирок) 47.73 |
| <b>3.6d</b> | 84.33                                    | 21.22 – 120.22                             | К-562 (Лейкемія) 21.22; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 40.10; LOX IMVI (Меланома) 41.22; UACC-62 (Меланома) 29.12                         |
| <b>3.7a</b> | 91.27                                    | 27.37 – 110.53                             | К-562 (Лейкемія) 38.05; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 27.37                                                                                |

### 3.2 Синтез *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-арилокси/феніламіно/гетерил-сульфаніацетамідів та їх біологічна активність

Один із шляхів “forward synthetic analysis” гетероароматичних амінів передбачає їх трансформацію в хлорацетилпохідні з наступним “diversity-oriented” synthesis комбінаторних бібліотек на їх основі.



Дана стратегія нами реалізована і для 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів. Хлороацетамідотіазоли **3.8a-s** отримували хлорацетилюванням амініотіазолів **2.4** за допомогою хлорацетилхлориду в середовищі діоксану в присутності триетиламіну. Виходи продуктів реакції становили 68-91%. Очистку синтезованих сполук проводили шляхом перекристалізації зі спирту. Властивості сполук **3.8a-s** наведено в табл. 3.10.



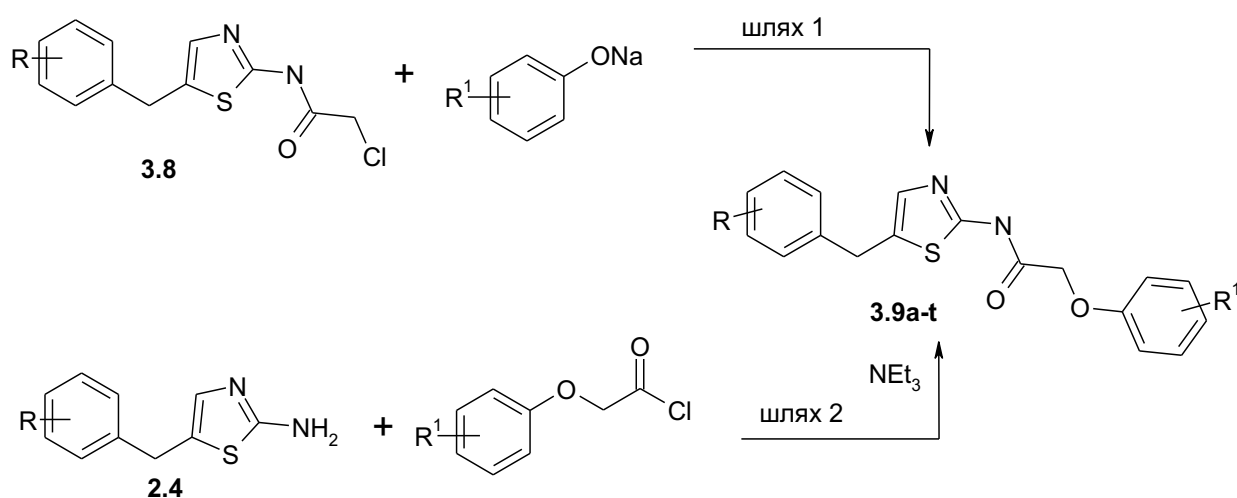
Отримані хлороацетамідотіазоли **3.8a-s** – кристалічні порошки білого кольору, розчинні на холодно у ДМФА, при нагріванні – в оцтовій кислоті, ацетонітрилі, толуолі, спиртах, нерозчинні у воді та ефірі.

Таблиця 3.10

Виходи і температури плавлення 2-хлороацетамідо-5-*R*-бензилтіазолів 3.8a-s

| № сполуки   | R                                 | Вихід, % | Т.пл., °C | Спектри <sup>1</sup> H ЯМР (δ, м. ч.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------|-----------------------------------|----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.8a</b> | H                                 | 84       | 155–157   | 3.96 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.19 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.71 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.26 м (5H), 12.22 c (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.8b</b> | 3-CH <sub>3</sub>                 | 75       | 139–140   | 2.30 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.83 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.65 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 6.95–7.06 м (3H), 7.14 т (1H, <i>J</i> = 7.5, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.22 c (1H, NH)                                                                                                                                                                              |
| <b>3.8c</b> | 4-CH <sub>3</sub>                 | 72       | 169–170   | 2.28 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.82 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.60 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.11 c (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.21 c (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.8d</b> | 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 84       | 151–153   | m/z = 295 [M <sup>+</sup> +1]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.8e</b> | 4-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 73       | 144–145   | m/z = 309 [M <sup>+</sup> +1]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.8f</b> | 4-OCH <sub>3</sub>                | 68       | 136–137   | 3.78 c (3H, CH <sub>3</sub> ), 4.02 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.22 c (2H, CH <sub>2</sub> Cl), 6.82 д, 7.15 д (4H), 7.11 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 12.08 c (1H, NH)                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.8g</b> | 2-F                               | 72       | 125–126   | m/z = 284 [M <sup>+</sup> +1]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.8h</b> | 4-F                               | 81       | 149–151   | m/z = 284 [M <sup>+</sup> +1]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.8i</b> | 2-Cl                              | 85       | 175–146   | 4.17 c (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 7.08 c (1H, H <sub>тіазол</sub> ), 7.14–7.21 м (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.28–7.35 м (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.19 c (1H, NH)                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.8j</b> | 3-Cl                              | 80       | 158–159   | 4.11 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.17 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.25–7.36 м (5H, H <sub>тіазол</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.17 c (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3.8k</b> | 4-Cl                              | 87       | 159–160   | 4.13 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.17 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.10–7.22 м (3H, H <sub>тіазол</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.35 д (2H, <i>J</i> = 7.8, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.19 c (1H, NH)                                                                                                                                                             |
| <b>3.8l</b> | 4-Br                              | 86       | 168–170   | m/z = 345 [M <sup>+</sup> +1]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.8m</b> | 3-CF <sub>3</sub>                 | 75       | 146–147   | 4.20 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.23 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.19 c (1H, H <sub>тіазол</sub> ), 7.48–7.63 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 12.15 ш. с. (1H, NH)                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.8n</b> | 2,3-Cl <sub>2</sub>               | 85       | 178–179   | 4.17 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.21 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.68 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.28–7.35 м (2H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.47 д (1H, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7.8 Hz)                                                                                                                                                             |
| <b>3.8o</b> | 2,4-Cl <sub>2</sub>               | 90       | 180–181   | 4.19 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.23 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.18 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.24 дд (1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.8, <sup>4</sup> <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.40 д (1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.8, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.44 д (1H, <sup>4</sup> <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.19 c (1H, NH) |
| <b>3.8p</b> | 2,5-Cl <sub>2</sub>               | 91       | 207–208   | 4.20 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.23 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.19 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.25 дд (1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.8, <sup>4</sup> <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.41 д (1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.8, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.44 д (1H, <sup>4</sup> <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ), 12.19 c (1H, NH) |
| <b>3.8q</b> | 3,4-Cl <sub>2</sub>               | 80       | 200–201   | 4.19 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.22 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.16 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.21 дд (1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.8, <sup>4</sup> <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.41 д (1H, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8.8, C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.48 д (1H, <sup>4</sup> <i>J</i> = 2.0, C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ), 12.19 c (1H, NH) |
| <b>3.8r</b> | 4-Cl-3-CH <sub>3</sub>            | 79       | 208–209   | m/z = 284 [M <sup>+</sup> +1]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.8s</b> | 2-Cl-5-CF <sub>3</sub>            | 82       | 232–233   | 4.30 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.33 c (2H, CH <sub>2</sub> ), 7.31 c (1H, 4-H <sub>тіазол</sub> ), 7.66 дд ( <i>J</i> = 8.3, 1.8 Hz, 1H, 4H-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.71 д ( <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 3H-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 7.86 д ( <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H, 6H-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ), 12.38 c (1H, NH)                                           |

Хлорацетамідотіазоли **3.8** нами досліджено в реакції з фенолами (шлях 1). Взаємодію проводили у середовищі етанолу в присутності КОН. У результаті отримано ряд нових *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-арилоксиацетамідів. Також апробовано альтернативний підхід до отримання цих сполук – ацилювання амінів за допомогою арилоксиацетилхлоридів (шлях 2). Експериментальними дослідженнями встановлено, що більш оптимальним є шлях 2. У даному випадку синтез здійснюється безпосередньо з вихідних 2-амінотіазолів **2.4**, виходи цільових продуктів були вищі. Необхідні феноксиоцтові кислоти легко отримуються із заміщених фенолів.



**3.9a** R = H, R<sup>1</sup> = H

**3.9b** R = 3-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>

**3.9c** R = 3-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O

**3.9d** R = 3-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl

**3.9e** R = 3-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**3.9f** R = 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>

**3.9g** R = 4-F, R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>

**3.9h** R = 4-F, R<sup>1</sup> = 2,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**3.9i** R = 2-Cl, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>

**3.9j** R = 2-Cl, R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>

**3.9k** R = 2-Cl, R<sup>1</sup> = 2,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**3.9l** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>

**3.9m** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-Cl

**3.9n** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>

**3.9o** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>

**3.9p** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 2-Cl

**3.9q** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**3.9r** R = 3-CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl

**3.9s** R = 2,5-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = H

**3.9t** R = 2,5-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl

Очистку синтезованих сполук проводили шляхом перекристалізації з суміші ДМФА – етанол. Отримані аміді **3.9a-t** – кристалічні порошки білого кольору, розчинні на холодно у ДМФА, ДМСО, при нагріванні – в оцтовій кислоті, ацетонітрилі, спиртах, нерозчинні у воді та ефірі.

Характеристики отриманих амідів **3.9a-t** наведено у табл. 3.11. Для значної кількості згаданих сполук має місце відхилення від правила



Ліпінського ( $\text{LogP} > 5$ ). Проте значення TPSA відповідає правилам Вебера. Розраховане значення %ABC становить 91.33. Це означає, що згадані сполуки перспективні для дизайну нових лікарських засобів.

Для отриманих сполук **3.9** досліджена протипухлинна та протимікробна активність. Їхні дані наведено у табл. 3.12 та 3.18, відповідно.

Встановлено, що синтезовані сполуки **3.9** не проявляють виразної протимікробної активності, на відміну від сполук подібної будови з метильним та арильним замісником в 4 положенні тіазольного циклу [127] та етоксикарбоксильним у 5 положенні [128]. Помірна дія спостерігалась у випадку сполуки **3.9a** щодо *S. aureus* ATCC 43300, **3.9b** – *E. coli* ATCC 25922, *A. Baumannii* ATCC 19606 та *C. Neofor-mans* ATCC 208821 і **3.9i, j** щодо *A. Baumannii* ATCC 19606. В той же час отримані сполуки **3.9** володіють значною протипухлинною дією. Дані результати корелюють із результатами робіт [129-131], де також повідомлялось про протипухлинну дію феноксиацетамідів подібної будови. Зокрема, середня мітотична активність для сполук **3.9g, 3.9h, 3.9i, 3.9p, 3.9r** та **3.9s** становила 27.21 – 39.01%. Для цих сполук спостерігаються високі значення GP щодо ліній лейкемії HL-60(TB), меланоми MDA-MB-435, недрібноклітинного раку легень NCI-H522. Окремо слід відзначити високу цитотоксичність ( $\text{GP} < -30\%$ ) для сполук **3.9e, 3.9g-i, 3.9m, 3.9q** та **3.9s** щодо лінії меланоми MDA-MB-435. Сполука **3.9h** також ефективно діяла на лінію недрібноклітинного раку легень NCI-H522 ( $\text{GP} = -30.89\%$ ). Усі згадані сполуки були відібрані для поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ – $10^{-8}\text{M}$ ). Їх результати наведено у табл. 3.13 та 3.14. Вони інгібували ріст клітин злоякісних пухлин зі значеннями  $\text{MG-MID} = 1.580 - 19.51$ . Слід відзначити позитивний вплив галогену на протипухлинну активність. Найменш активною була **3.9e**, в якій галогени відсутні, а найбільш – **3.9s**, де їх два. Слід зазначити, що у випадку сполуки **3.9s** значення  $\text{GI} < 1\mu\text{M}$  для більшої кількості ліній клітин злоякісних пухлин. Також для сполуки **3.9g**  $\text{GI} < 1\mu\text{M}$  для ліній лейкемії HL-60 (TB), K-562, SR,

епітеліального раку кишківника HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, меланоми M14, MDA-MB-435 та раку молочної залози MCF7. Сполука **3.9p** була активною в концентраціях  $GI < 1 \mu M$  для ліній лейкемії CCRF-CEM, K-562, SR, недрібноклітинного раку легень A549/ATCC, HOP-92, NCI-H460, NCI-H522, раку ЦНС SF-295, SF-539, U251, епітеліального раку кишківника COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, меланоми M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-5, NCI/ADR-RES, раку яєчників OVCAR-3, NCI/ADR-RES, раку нирок A498, раку молочної залози MCF7, T-47D, MDA-MB-468. Сполука **3.9e** та **3.9h** виявила цитотоксичний ефект щодо лінії MDA-MB-435 (меланома,  $LC_{50} = 57.5$  і  $39.8 \mu M$  відповідно); **3.9i** щодо HOP-92 (недрібноклітинний рак легень  $LC_{50} = 77.4 \mu M$ ), SF-295 (рак ЦНС,  $LC_{50} = 83.7 \mu M$ ), SF-539 (рак ЦНС,  $LC_{50} = 37.8 \mu M$ ), MDA-MB-435 (меланома,  $LC_{50} = 43.6 \mu M$ ), OVCAR-3 435 (рак яєчників,  $LC_{50} = 30.2 \mu M$ ), RXF 393 (рак нирок,  $LC_{50} = 93.1 \mu M$ ); **3.9p** щодо HOP-92 (недрібноклітинний рак легень  $LC_{50} = 77.4 \mu M$ ), **3.9q** щодо HOP-62 та HOP-92 (недрібноклітинний рак легень  $LC_{50} = 74.6 \mu M$  і  $92.3 \mu M$ ) HCT-116 (епітеліальний рак кишківника,  $LC_{50} = 76.5 \mu M$ ), U251 (рак ЦНС,  $71.2 \mu M$ ), MALME-3M (меланома,  $LC_{50} = 62.4 \mu M$ ), MDA-MB-435 (меланома  $LC_{50} = 18.2 \mu M$ ), SK-MEL-2 (меланома  $LC_{50} = 69.3 \mu M$ ), RXF 393 (рак нирки,  $LC_{50} = 97.4 \mu M$ ), MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози,  $LC_{50} = 54.0 \mu M$ ), і MDA-MB-468 (рак молочної залози  $LC_{50} = 95.1 \mu M$ ); **3.9r** щодо SNB-75 (рак ЦНС,  $LC_{50} = 69.0 \mu M$ ) і MDA-MB-435 (меланома,  $LC_{50} = 69.5 \mu M$ ); **3.9s** щодо HOP-62 (недрібноклітинний рак легень  $LC_{50} = 73.5 \mu M$ ), SF-295 (рак ЦНС,  $LC_{50} = 55.9 \mu M$ ), U251(рак ЦНС,  $LC_{50} = 54.4 \mu M$ ), MDA-MB-435 (меланома  $LC_{50} = 5.33 \mu M$ ), SK-MEL-5 (меланома,  $LC_{50} = 60.3 \mu M$ ), OVCAR-3 (рак яєчників,  $LC_{50} = 18.1 \mu M$ ), SK-OV-3 (рак яєчників,  $LC_{50} = 95.7 \mu M$ ), RXF 393 (рак нирок,  $LC_{50} = 66.4 \mu M$ ).

Таблиця 3.11

## Характеристики сполук 3.9a-t

| Сполука     | Знайдено, % |      | Обчислено, % |      | T <sub>пл</sub> , °C | Ви-<br>хід,<br>% | К-ть<br>відхи-<br>лень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила<br>Вебера |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|-------------|-------------|------|--------------|------|----------------------|------------------|------------------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|             | N           | S    | N            | S    |                      |                  |                        | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | PSA   |       |                |
| <b>3.9a</b> | 8.72        | 9.93 | 8.64         | 9.88 | 148-149              | 87               | 0                      | 4                   | 1   | 4.05   | 324.40 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 325            |
| <b>3.9b</b> | 7.90        | 9.02 | 7.95         | 9.10 | 129-130              | 84               | 0                      | 4                   | 1   | 4.90   | 352.46 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 353            |
| <b>3.9c</b> | 7.55        | 8.78 | 7.60         | 8.70 | 135-136              | 89               | 0                      | 5                   | 1   | 4.53   | 368.46 | 7                 | 60.46 | 88.14 | 369            |
| <b>3.9d</b> | 7.55        | 8.49 | 7.51         | 8.60 | 144-145              | 91               | 1                      | 4                   | 1   | 5.16   | 372.88 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 373            |
| <b>3.9e</b> | 7.61        | 8.82 | 7.64         | 8.75 | 140-141              | 79               | 1                      | 4                   | 1   | 5.30   | 366.49 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 368            |
| <b>3.9f</b> | 7.89        | 9.03 | 7.95         | 9.10 | 152-153              | 80               | 0                      | 4                   | 1   | 4.95   | 352.46 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 353            |
| <b>3.9g</b> | 7.79        | 9.08 | 7.86         | 9.00 | 135-136              | 76               | 0                      | 4                   | 1   | 4.62   | 356.42 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 357            |
| <b>3.9h</b> | 7.59        | 8.61 | 7.56         | 8.66 | 161-162              | 78               | 1                      | 4                   | 1   | 5.04   | 370.45 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 371            |
| <b>3.9i</b> | 7.45        | 8.62 | 7.51         | 8.60 | 125-126              | 88               | 1                      | 4                   | 1   | 5.11   | 372.88 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 373            |
| <b>3.9j</b> | 6.61        | 7.55 | 6.56         | 7.51 | 115-116              | 86               | 1                      | 4                   | 1   | 5.55   | 426.85 | 7                 | 51.22 | 91.33 | 427            |
| <b>3.9k</b> | 7.28        | 8.35 | 7.24         | 8.29 | 137-138              | 77               | 1                      | 4                   | 1   | 5.51   | 386.90 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 387            |
| <b>3.9l</b> | 7.61        | 8.70 | 7.51         | 8.60 | 144-145              | 79               | 1                      | 4                   | 1   | 5.16   | 372.88 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 380            |
| <b>3.9m</b> | 7.05        | 8.11 | 7.12         | 8.15 | 163-164              | 84               | 1                      | 4                   | 1   | 5.41   | 393.30 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 393            |
| <b>3.9n</b> | 6.62        | 7.47 | 6.56         | 7.51 | 248-149              | 80               | 1                      | 4                   | 1   | 5.60   | 426.85 | 7                 | 51.22 | 91.33 | 427            |
| <b>3.9o</b> | 6.78        | 7.75 | 6.71         | 7.68 | 159-160              | 79               | 1                      | 4                   | 1   | 5.31   | 417.33 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 417            |
| <b>3.9p</b> | 6.44        | 7.41 | 6.40         | 7.32 | 141-142              | 87               | 1                      | 4                   | 1   | 5.49   | 437.75 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 437            |
| <b>3.9q</b> | 6.55        | 7.37 | 6.49         | 7.43 | 168-169              | 92               | 1                      | 4                   | 1   | 5.69   | 431.36 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 431            |
| <b>3.9r</b> | 6.61        | 7.46 | 6.56         | 7.51 | 151-152              | 84               | 1                      | 4                   | 1   | 5.60   | 426.85 | 7                 | 51.22 | 91.33 | 427            |
| <b>3.9s</b> | 7.10        | 8.21 | 7.12         | 8.15 | 160-161              | 87               | 1                      | 4                   | 1   | 5.34   | 393.30 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 393            |
| <b>3.9t</b> | 6.61        | 7.62 | 6.55         | 7.50 | 175-176              | 85               | 1                      | 4                   | 1   | 6.01   | 427.74 | 6                 | 51.22 | 91.33 | 429            |

Таблиця 3.12

**Цитотоксичність сполук 3.9 у концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| №<br>сполуки | Середня<br>мітотична<br>активність<br>60 ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 2                                                 | 3                                                   | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3.9d</b>  | 89.38                                             | 57.45 – 111.41                                      | K-562 (Лейкемія) 57.45; MDA-MB-435 (Меланома) 48.34; UACC-62 (Меланома) 58.55; САКІ-1 (Рак нирок) 69.23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3.9e</b>  | 58.49                                             | -35.19 – 100.03                                     | HL-60(TB) (Лейкемія) 37.87; K-562 (Лейкемія) 20.71; SR (Лейкемія) 14.72; НСТ-116 (Епітеліальний рак кишківника) 39.70; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 22.48; SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) 39.95; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -35.19</b> ; MCF7 (Рак молочної залози) 34.87; MDA-MB-468 (Breast Cancer) 40.69                                                                                                                                    |
| <b>3.9g</b>  | 30.35                                             | -46.73 – 91.72                                      | HL-60(TB) (Лейкемія) 1.42; <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -26.74</b> ; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 8.55; SF-295 (Рак ЦНС) 7.51; <b>SF-539 (Рак ЦНС) -35.51</b> ; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -46.73</b> ; <b>OVCAR-3 (Рак яєчників) -3.59</b> ; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) <b>9.80</b> ; <b>RXF 393 (Рак нирок) -20.37</b> ; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 5.16                                                                        |
| <b>3.9h</b>  | 29.86                                             | -48.73 – 81.22                                      | <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -4.98</b> ; <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -30.89</b> ; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 6.69; SF-295 (Рак ЦНС) 3.35; SF-539 (Рак ЦНС) 2.69; SNB-75 (Рак ЦНС) 8.91; MDA-MB-435 (Меланома) -48.73; OVCAR-3 (Рак яєчників) 4.68; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 6.79; A498 (Рак нирок) 8.08; <b>RXF 393 (Рак нирок) -15.89</b>                                                                                            |
| <b>3.9i</b>  | 27.21                                             | -39.42 – 85.01                                      | <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -10.52</b> ; K-562 (Лейкемія) 10.92; SR (Лейкемія) 2.33; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 12.44; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -10.25; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 5.09; <b>SF-295 (Рак ЦНС) -2.14</b> ; <b>SF-539 (Рак ЦНС) -18.47</b> ; M14 (Меланома) 8.45; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -39.42</b> ; <b>OVCAR-3 (Рак яєчників) -4.98</b> ; <b>RXF 393 (Рак нирок) -15.35</b> ; DU-145 (Рак простати) 7.24 |
| <b>3.9m</b>  | 43.73                                             | -36.56 – 88.94                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 18.57; HL-60(TB) (Лейкемія) 7.76; K-562 (Лейкемія) 8.36; MOLT-4 (Лейкемія) 12.95; RPMI-8226 (Лейкемія) 13.55; SR (Лейкемія) 1.56; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -36.56</b> ; SK-MEL-5 (Меланома) 17.50; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 18.09                                                                                                                                                                                              |

Таблиця 3.12 (продовження)

| 1           | 2     | 3                  | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|-------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.9p</b> | 27.21 | -39.42 –<br>85.01  | <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -10.52</b> ; SR (Лейкемія) 2.33; <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -10.25</b> ; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 5.09; <b>SF-295 (Рак ЦНС) -2.14</b> ; <b>SF-539 (Рак ЦНС) -18.47</b> ; M14 (Меланома) 8.45; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -39.42</b> ; <b>OVCAR-3 (Рак яєчників) -4.98</b> ; <b>RXF 393 (Рак нирок) -15.35</b> ; DU-145 (Рак простати) 7.24; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 6.67 |
| <b>3.9q</b> | 46.26 | -31.46 –<br>91.19  | HL-60(TB) (Лейкемія) 9.69; K-562 (Лейкемія) 18.53; SR (Лейкемія) 19.05; HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) 27.00; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 33.81; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 14.24; SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) 30.55; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -31.46</b> ; MCF7 (Рак молочної залози) 31.34; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 15.57                                                          |
| <b>3.9r</b> | 39.01 | -12.11 –<br>86.77  | K-562 (Лейкемія) 20.29; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 20.45; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 9.40; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 16.73; SF-295 (Рак ЦНС) 12.86; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -12.11</b> ; SK-MEL-5 (Меланома) 0.12; UACC-62 (Меланома) 13.79; MCF7 (Рак молочної залози) 19.16; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 13.71                                                                             |
| <b>3.9s</b> | 31.68 | -54.06 –<br>101.52 | HL-60(TB) (Лейкемія) 9.62; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 12.10; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 6.40; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 10.75; SF-295 (Рак ЦНС) 11.42; SNB-75 (Рак ЦНС) 8.81; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -54.06</b> ; SK-MEL-5 (Меланома) 9.54; <b>OVCAR-3 (Рак яєчників) -12.22</b> ; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 8.40                                                                     |
| <b>3.9t</b> | 86.85 | 54.98 –<br>123.36  | K-562 (Лейкемія) 70.7; LOX IMVI (Меланома) 54.98; UACC-62 (Меланома) 56.18; CAKI-1 (Рак нирок) 65.83                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Таблиця 3.13

Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3.9e, 3.9g, 3.9h та 3.9i на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)

| Лінія клітин<br>раку                                                    | Протиракова активність <i>in vitro</i> |      |                  |      |                  |      |                  |      |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|
|                                                                         | 3.9e                                   |      | 3.9g             |      | 3.9h             |      | 3.9i             |      |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                       | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI  |
| 1                                                                       | 2                                      | 3    | 4                | 5    | 6                | 7    | 8                | 9    |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                        |      |                  |      |                  |      |                  |      |
| CCRF-CEM                                                                | -                                      | >100 | 1.55             | >100 | 1.60             | >100 | 3.13             | 12.0 |
| HL-60 (TB)                                                              | 3.41                                   | >100 | <b>0.455</b>     | 26.5 | 0.669            | 6.43 | 2.13             | 6.42 |
| K-562                                                                   | 4.19                                   | >100 | <b>0.468</b>     | >100 | <b>0.391</b>     | >100 | 1.07             | 11.8 |
| MOLT-4                                                                  | -                                      | >100 | 2.30             | >100 | 5.43             | >100 | 4.75             | 25.3 |
| RPMI-8226                                                               | -                                      | >100 | 1.68             | >100 | 2.91             | >100 | 2.80             | 7.33 |
| SR                                                                      | 3.87                                   | >100 | <b>0.375</b>     | >100 | 0.343            | >100 | 1.04             | 93.0 |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                        |      |                  |      |                  |      |                  |      |
| A549/ATCC                                                               | 5.96                                   | >100 | 1.37             | >100 | 2.08             | >100 | 3.95             | >100 |
| EKVX                                                                    | -                                      | -    | -                | -    | -                | -    | -                | -    |
| HOP-62                                                                  | 7.42                                   | >100 | 1.99             | >100 | 3.08             | 53.4 | 5.90             | 86.3 |
| HOP-92                                                                  | 7.56                                   | 43.0 | 17.3             | >100 | 1.64             | 13.4 | 1.50             | 7.84 |
| NCI-H226                                                                | >100                                   | >100 | 5.63             | >100 | 15.6             | >100 | 16.2             | >100 |
| NCI-H23                                                                 | >100                                   | >100 | -                | -    | 7.84             | >100 | 4.04             | >100 |
| NCI-H322M                                                               | 10.2                                   | >100 | 82.7             | >100 | 6.29             | >100 | 8.13             | >100 |
| NCI-H460                                                                | 3.65                                   | >100 | 1.28             | >100 | 3.14             | 36.7 | 3.27             | 22.4 |
| NCI-H522                                                                | 5.58                                   | >100 | 1.51             | >100 | 1.32             | 21.0 | 2.48             | 8.46 |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                        |      |                  |      |                  |      |                  |      |
| SF-268                                                                  | 29.8                                   | >100 | 9.67             | >100 | 7.15             | >100 | 6.90             | >100 |
| SF-295                                                                  | 4.32                                   | >100 | 1.33             | 72.6 | 1.49             | 11.1 | 2.29             | 10.5 |
| SF-539                                                                  | 4.02                                   | >100 | 1.11             | 4.78 | 1.82             | 8.65 | 2.34             | 6.10 |
| SNB-19                                                                  | 22.5                                   | >100 | 17.0             | >100 | 5.76             | >100 | 9.04             | >100 |
| SNB-75                                                                  | 3.90                                   | >100 | 1.47             | 11.3 | 2.35             | 26.1 | 2.76             | 15.8 |
| U251                                                                    | 7.44                                   | >100 | 1.95             | >100 | 2.88             | 23.2 | 3.35             | 30.4 |

Таблиця 3.13 (продовження)

| 1                                                         | 2    | 3    | 4            | 5     | 6     | 7     | 8     | 9    |
|-----------------------------------------------------------|------|------|--------------|-------|-------|-------|-------|------|
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b> |      |      |              |       |       |       |       |      |
| <b>COLO 205</b>                                           | 3.54 | >100 | 1.20         | >100  | 2.12  | 8.53  | 2.05  | 4.49 |
| <b>HCC-2998</b>                                           | >100 | >100 | 3.01         | >100  | >100  | >100  | 5.74  | >100 |
| <b>HCT-116</b>                                            | 6.42 | >100 | <b>0.741</b> | >100  | 2.21  | >100  | 4.57  | >100 |
| <b>HCT-15</b>                                             | 4.78 | >100 | <b>0.545</b> | >100  | 0.544 | >100  | 2.58  | >100 |
| <b>HT29</b>                                               | 4.04 | >100 | <b>0.433</b> | >100  | 0.692 | 15.7  | 2.87  | 9.74 |
| <b>KM12</b>                                               | 4.13 | >100 | <b>0.681</b> | >100  | 2.33  | 53.2  | 3.34  | 77.7 |
| <b>SW-620</b>                                             | 4.26 | >100 | <b>0.541</b> | >100  | 0.556 | 84.3  | 3.13  | >100 |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                         |      |      |              |       |       |       |       |      |
| <b>LOX IMVI</b>                                           | 8.16 | >100 | 4.08         | >100  | 5.07  | >100  | 6.62  | >100 |
| <b>MALME-3M</b>                                           | 6.21 | >100 | 26.4         | >100  | 3.63  | 45.1  | 4.83  | 58.0 |
| <b>M14</b>                                                | 5.25 | >100 | <b>0.705</b> | >100  | 1.60  | 64.2  | 3.19  | >100 |
| <b>MDA-MB-435</b>                                         | 2.26 | 6.95 | <b>0.228</b> | 0.611 | 0.237 | 0.619 | 0.491 | 31.5 |
| <b>SK-MEL-2</b>                                           | 8.84 | >100 | 1.11         | 31.5  | 2.48  | 17.2  | 3.49  | 20.7 |
| <b>SK-MEL-28</b>                                          | 23.3 | >100 | 6.06         | >100  | 10.9  | >100  | 9.56  | >100 |
| <b>SK-MEL-5</b>                                           | 4.02 | >100 | -            | -     | 2.65  | 28.9  | 3.38  | 20.5 |
| <b>UACC-257</b>                                           | 6.42 | >100 | 17.3         | >100  | 3.41  | 43.7  | 10.4  | 92.0 |
| <b>UACC-62</b>                                            | 5.50 | >100 | 1.28         | >100  | 1.71  | 75.3  | 3.67  | >100 |
| <b>Рак яєчників (<i>Ovarian Cancer</i>)</b>               |      |      |              |       |       |       |       |      |
| <b>IGROV1</b>                                             | 8.89 | >100 | 11.0         | >100  | 6.29  | >100  | 5.91  | >100 |
| <b>OVCAR-3</b>                                            | 3.54 | >100 | 1.66         | 7.19  | 1.76  | 7.53  | 2.27  | 5.21 |
| <b>OVCAR-4</b>                                            | >100 | >100 | 3.95         | >100  | 17.6  | >100  | 33.4  | >100 |
| <b>OVCAR-5</b>                                            | 29.4 | >100 | 6.87         | >100  | 9.43  | >100  | 6.05  | >100 |
| <b>OVCAR-8</b>                                            | 56.9 | >100 | 3.37         | >100  | 5.11  | >100  | 4.79  | >100 |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                                        | 5.28 | >100 | 0.945        | >100  | 2.30  | >100  | 3.49  | >100 |
| <b>SK-OV-3</b>                                            | 7.47 | >100 | 2.94         | >100  | 4.53  | 63.4  | 5.01  | 74.4 |
| <b>Рак простати (<i>Prostate Cancer</i>)</b>              |      |      |              |       |       |       |       |      |
| <b>PC-3</b>                                               | -    | >100 | 2.64         | >100  | 3.12  | >100  | 2.83  | 48.5 |
| <b>DU-145</b>                                             | -    | >100 | 5.63         | >100  | 4.71  | >100  | 3.42  | 17.6 |

Таблиця 3.13 (продовження)

| 1                                          | 2    | 3    | 4            | 5    | 6     | 7    | 8    | 9    |
|--------------------------------------------|------|------|--------------|------|-------|------|------|------|
| <b>Рак нирок (Renal Cancer)</b>            |      |      |              |      |       |      |      |      |
| <b>786-0</b>                               | 62.5 | >100 | 6.39         | >100 | 6.49  | >100 | 5.52 | >100 |
| <b>A498</b>                                | 2.54 | 9.82 | 0.928        | 53.5 | 1.12  | 7.27 | 2.29 | 8.17 |
| <b>ACHN</b>                                | 8.01 | >100 | 8.40         | >100 | 5.95  | >100 | 8.98 | >100 |
| <b>CAKI-1</b>                              | 6.18 | >100 | >100         | >100 | 3.45  | >100 | 4.24 | >100 |
| <b>RXF 393</b>                             | 5.82 | >100 | 2.16         | 9.32 | 3.60  | 28.2 | 2.47 | 7.68 |
| <b>SN12C</b>                               | -    | >100 | 3.91         | >100 | 5.55  | >100 | 5.94 | >100 |
| <b>TK-10</b>                               | 14.4 | >100 | -            | -    | 4.66  | 29.5 | 4.35 | 42.1 |
| <b>UO-31</b>                               | >100 | >100 | 7.17         | >100 | 5.65  | >100 | 7.17 | >100 |
| <b>Рак молочної залози (Breast Cancer)</b> |      |      |              |      |       |      |      |      |
| <b>MCF7</b>                                | 4.36 | >100 | <b>0.399</b> | >100 | 0.843 | >100 | 2.72 | >100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                     | 16.0 | >100 | 2.94         | >100 | 3.32  | 33.7 | 4.50 | 78.9 |
| <b>HS 578T</b>                             | 4.08 | >100 | 2.10         | >100 | 1.96  | 16.6 | 2.79 | 16.9 |
| <b>BT-549</b>                              | >100 | >100 | 57.2         | >100 | 8.26  | >100 | 15.2 | >100 |
| <b>T-47D</b>                               | -    | >100 | 1.80         | >100 | 2.99  | >100 | 4.46 | >100 |
| <b>MDA-MB-468</b>                          | 3.41 | >100 | 1.01         | >100 | 2.02  | 29.6 | 2.24 | 7.39 |



Таблиця 3.14

Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3.9p, 3.9q, 3.9r та 3.9s на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)

| Лінія клітин<br>раку                                                    | Протиракова активність <i>in vitro</i> |      |                  |      |                  |      |                  |       |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|-------|
|                                                                         | 3.9p                                   |      | 3.9q             |      | 3.9r             |      | 3.9s             |       |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                       | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI   |
| 1                                                                       | 2                                      | 3    | 4                | 5    | 6                | 7    | 8                | 9     |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                        |      |                  |      |                  |      |                  |       |
| CCRF-CEM                                                                | 0.705                                  | >100 | 3.95             | >100 | 10.5             | 43.5 | 0.409            | 38.0  |
| HL-60 (TB)                                                              | 0.299                                  | 1.45 | 2.28             | -    | 4.96             | >100 | 0.172            | 0.765 |
| K-562                                                                   | 0.349                                  | >100 | 3.74             | >100 | 0.655            | 17.6 | 0.298            | 13.9  |
| MOLT-4                                                                  | 1.95                                   | >100 | -                | >100 | 7.78             | 41.4 | 0.736            | >100  |
| RPMI-8226                                                               | 1.23                                   | 12.8 | 4.89             | >100 | 28.3             | >100 | 14.3             | >100  |
| SR                                                                      | 0.369                                  | >100 | 2.92             | 9.43 | 0.631            | 33.7 | -                | -     |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                        |      |                  |      |                  |      |                  |       |
| A549/ATCC                                                               | 0.697                                  | 80.7 | 5.39             | 56.2 | 3.26             | >100 | 0.592            | >100  |
| EKVX                                                                    | -                                      | -    | -                | -    | 17.0             | >100 | 6.75             | >100  |
| HOP-62                                                                  | 1.69                                   | 44.1 | 7.95             | 25.2 | 5.21             | 32.1 | 0.885            | 15.5  |
| HOP-92                                                                  | 0.518                                  | 6.75 | 8.93             | 29.9 | 5.32             | 26.9 | 2.84             | 27.2  |
| NCI-H226                                                                | 12.3                                   | 78.3 | 10.4             | >100 | 20.8             | >100 | 4.07             | 81.4  |
| NCI-H23                                                                 | 2.53                                   | 93.3 | -                | -    | 19.2             | >100 | 0.700            | 37.4  |
| NCI-H322M                                                               | 3.88                                   | >100 | 3.68             | >100 | 11.4             | >100 | 0.624            | >100  |
| NCI-H460                                                                | 0.573                                  | 13.8 | 3.80             | >100 | 7.10             | >100 | 0.670            | >100  |
| NCI-H522                                                                | 0.483                                  | 6.10 | 4.24             | 41.2 | 5.15             | >100 | 0.296            | 30.3  |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                        |      |                  |      |                  |      |                  |       |
| SF-268                                                                  | 4.23                                   | 90.3 | 11.2             | >100 | 13.1             | >100 | 0.682            | 50.8  |
| SF-295                                                                  | 0.550                                  | 10.2 | 7.88             | 35.6 | 2.05             | 19.0 | 0.459            | 12.8  |
| SF-539                                                                  | 0.844                                  | 4.62 | 6.39             | 36.7 | 13.0             | >100 | 0.380            | 14.2  |
| SNB-19                                                                  | 6.85                                   | 80.4 | 14.2             | 48.2 | 14.8             | >100 | 0.671            | 22.4  |
| SNB-75                                                                  | 1.57                                   | 17.7 | 4.17             | 24.4 | 7.19             | 24.5 | 0.436            | 10.4  |
| U251                                                                    | 0.602                                  | 19.5 | 4.91             | 22.6 | 8.22             | 42.5 | 0.478            | 13.2  |

Таблиця 3.14 (продовження)

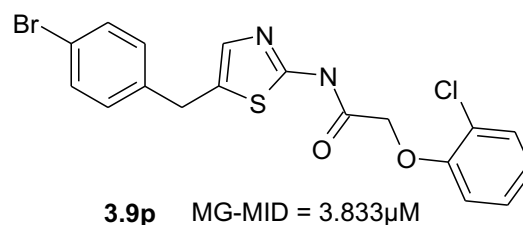
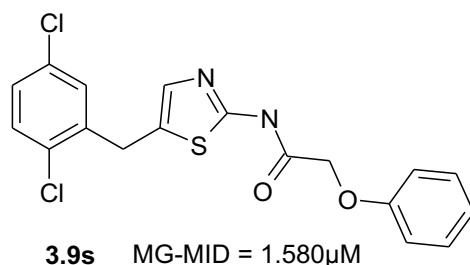
| 1                                                         | 2            | 3     | 4    | 5    | 6     | 7    | 8     | 9     |
|-----------------------------------------------------------|--------------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b> |              |       |      |      |       |      |       |       |
| <b>COLO 205</b>                                           | <b>0.685</b> | 7.25  | 6.20 | >100 | 6.10  | >100 | 0.525 | >100  |
| <b>HCC-2998</b>                                           | >100         | >100  | 11.4 | >100 | 1.55  | >100 | 0.583 | >100  |
| <b>HCT-116</b>                                            | <b>0.457</b> | >100  | 3.78 | 17.3 | 4.20  | >100 | 0.584 | 15.4  |
| <b>HCT-15</b>                                             | <b>0.544</b> | >100  | 4.05 | >100 | 0.706 | >100 | 0.357 | >100  |
| <b>HT29</b>                                               | <b>0.393</b> | 20.1  | 3.51 | >100 | 3.29  | >100 | 0.357 | >100  |
| <b>KM12</b>                                               | <b>0.506</b> | 37.4  | 5.06 | >100 | 1.55  | >100 | 0.401 | >100  |
| <b>SW-620</b>                                             | <b>0.405</b> | >100  | 4.55 | >100 | 1.56  | >100 | 0.376 | >100  |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                         |              |       |      |      |       |      |       |       |
| <b>LOX IMVI</b>                                           | 1.33         | >100  | 5.32 | 48.0 | 0.752 | >100 | 0.596 | >100  |
| <b>MALME-3M</b>                                           | 2.11         | 16.2  | 4.75 | 20.2 | 10.6  | >100 | 0.595 | 47.7  |
| <b>M14</b>                                                | <b>0.610</b> | 80.0  | 4.24 | 25.2 | 0.712 | >100 | 0.514 | 62.6  |
| <b>MDA-MB-435</b>                                         | <b>0.199</b> | 0.487 | 1.90 | 5.01 | 0.650 | 3.41 | 0.184 | 0.512 |
| <b>SK-MEL-2</b>                                           | <b>0.878</b> | 17.9  | 4.08 | 17.7 | 4.03  | 72.5 | 0.799 | 18.8  |
| <b>SK-MEL-28</b>                                          | 4.51         | 58.6  | 8.00 | >100 | 11.7  | >100 | 2.52  | >100  |
| <b>SK-MEL-5</b>                                           | <b>0.786</b> | 27.5  | -    | -    | 3.63  | >100 | 0.314 | 10.6  |
| <b>UACC-257</b>                                           | 1.64         | 34.9  | 3.41 | 38.7 | 7.96  | >100 | 7.18  | >100  |
| <b>UACC-62</b>                                            | <b>0.729</b> | 52.3  | 4.33 | 27.3 | 0.264 | 11.8 | 0.715 | 28.8  |
| <b>Рак яєчників (<i>Ovarian Cancer</i>)</b>               |              |       |      |      |       |      |       |       |
| <b>IGROV1</b>                                             | 1.81         | >100  | 6.44 | 49.6 | 12.2  | >100 | 0.860 | 23.0  |
| <b>OVCAR-3</b>                                            | <b>0.590</b> | 3.13  | 7.99 | 98.9 | 8.38  | 80.7 | 0.280 | 0.762 |
| <b>OVCAR-4</b>                                            | 17.3         | >100  | 11.2 | 74.7 | 3.82  | >100 | 3.52  | >100  |
| <b>OVCAR-5</b>                                            | 4.25         | >100  | 23.5 | >100 | -     | -    | 2.73  | >100  |
| <b>OVCAR-8</b>                                            | 2.62         | >100  | 7.47 | 44.6 | 13.2  | >100 | 1.89  | >100  |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                                        | <b>0.819</b> | >100  | 5.70 | >100 | 3.71  | >100 | 0.315 | 13.2  |
| <b>SK-OV-3</b>                                            | 3.70         | 42.8  | 7.89 | 31.4 | 10.6  | 84.6 | 0.583 | 19.4  |
| <b>Рак простати (<i>Prostate Cancer</i>)</b>              |              |       |      |      |       |      |       |       |
| <b>PC-3</b>                                               | 1.21         | 33.7  | 7.45 | 84.3 | 10.3  | >100 | 4.59  | >100  |
| <b>DU-145</b>                                             | 2.97         | 18.1  | 13.2 | >100 | 9.09  | >100 | 0.565 | >100  |

Таблиця 3.14 (продовження)

| 1                                          | 2            | 3    | 4    | 5    | 6     | 7    | 8     | 9    |
|--------------------------------------------|--------------|------|------|------|-------|------|-------|------|
| <b>Рак нирок (Renal Cancer)</b>            |              |      |      |      |       |      |       |      |
| <b>786-0</b>                               | 3.23         | >100 | 11.8 | 47.3 | 18.8  | >100 | 0.696 | 18.5 |
| <b>A498</b>                                | <b>0.388</b> | 5.82 | 3.06 | 23.0 | 7.61  | 59.0 | 0.320 | 59.2 |
| <b>ACHN</b>                                | 5.51         | >100 | 10.8 | 79.2 | -     | -    | 0.633 | 50.4 |
| <b>CAKI-1</b>                              | 1.12         | >100 | 8.57 | >100 | 0.996 | >100 | 0.968 | >100 |
| <b>RXF 393</b>                             | 2.12         | 8.63 | 10.7 | 32.2 | 14.0  | 48.9 | 0.424 | 16.9 |
| <b>SN12C</b>                               | 1.82         | >100 | 7.55 | >100 | 16.2  | >100 | 0.980 | 68.8 |
| <b>TK-10</b>                               | 1.75         | 21.9 | -    | -    | 11.4  | 54.0 | 8.16  | 44.4 |
| <b>UO-31</b>                               | 6.90         | >100 | 5.36 | >100 | 2.66  | >100 | 0.576 | 69.5 |
| <b>Рак молочної залози (Breast Cancer)</b> |              |      |      |      |       |      |       |      |
| <b>MCF7</b>                                | <b>0.440</b> | >100 | 3.16 | >100 | 6.52  | >100 | 0.353 | >100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                     | 2.00         | 28.6 | 3.30 | 16.5 | 1.97  | 46.7 | 1.54  | 19.9 |
| <b>HS 578T</b>                             | 1.19         | 20.1 | 5.98 | 55.5 | 12.0  | 59.2 | 0.467 | >100 |
| <b>BT-549</b>                              | 12.3         | >100 | 8.79 | 65.6 | 10.3  | 73.0 | 1.62  | 40.6 |
| <b>T-47D</b>                               | <b>0.687</b> | >100 | 4.37 | 56.5 | 1.12  | >100 | 1.56  | 37.1 |
| <b>MDA-MB-468</b>                          | <b>0.730</b> | 9.87 | 2.99 | 15.0 | 3.06  | 39.4 | 0.502 | 8.17 |

Сполуки **3.9e**, **3.9g** та **3.9p** (табл. 3.15) виявили селективність на рівні  $GI_{50}$  щодо лейкемії  $SI = 4.692 - 6.693$ , а сполука **3.9g** – також щодо недрібноклітинного раку легень  $SI = 7.453$ . Щодо інших ліній вона не спостерігалася.

Також слід відзначити, що обговорювані сполуки **3.9** за своєю дією співмірні з куркуміном і цисплатином та переважають фторурацил (табл. 3.16). Найактивнішою була сполука **3.9s**. Її активність була у 5 і більше разів вищою за зазначені препарати. Особливою чутливістю до цієї сполуки відзначалися лінії епітеліального раку кишківника та ЦНС. Також слід відзначити високу активність сполуки **3.9p** щодо лейкемії.



Епітеліальний рак кишківника, mean  $GI_{50} = 0.455\mu$ M  
Рак ЦНС mean  $GI_{50} = 0.518\mu$ M

Лейкемія, mean  $GI_{50} = 0.817\mu$ M

Таблиця 3.15

### Селективність дії сполук **3.9** на окремі види ракових захворювань на рівні $GI_{50}$

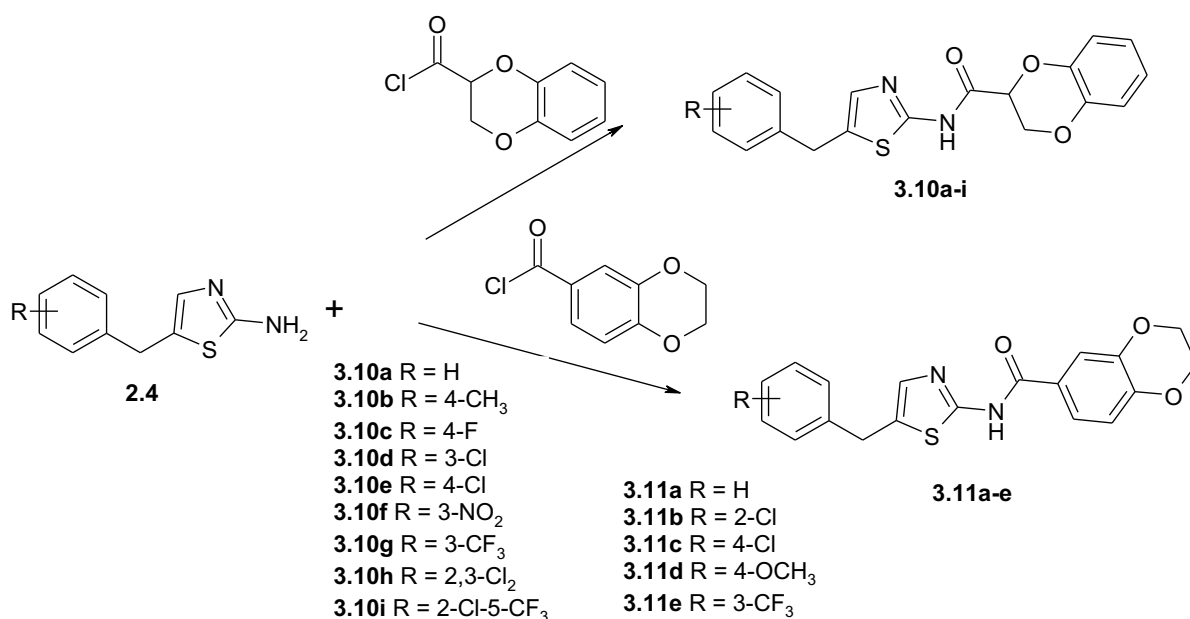
| Сполука     | Пара-<br>метр | Вид раку     |       |              |              |       |       |       |       |       |
|-------------|---------------|--------------|-------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             |               | Л            | НКРЛ  | ЕПК          | РЦНС         | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.9e</b> | $GI_{50}$     | 3.823        | 30.05 | 18.17        | 12.00        | 7.773 | 30.21 | 28.49 | -     | 25.57 |
|             | SI            | <b>5.103</b> | 0.649 | 1.074        | 1.626        | 2.510 | 0.646 | 0.685 | -     | 0.763 |
| <b>3.9g</b> | $GI_{50}$     | 1.138        | 15.97 | 1.022        | 5.421        | 7.145 | 4.391 | 18.42 | 4.135 | 10.91 |
|             | SI            | <b>6.693</b> | 0.477 | <b>7.453</b> | 1.405        | 1.067 | 1.735 | 0.414 | 1.842 | 0.698 |
| <b>3.9h</b> | $GI_{50}$     | 1.891        | 5.124 | 15.49        | 3.575        | 3.521 | 7.082 | 4.559 | 3.915 | 3.232 |
|             | SI            | 2.843        | 1.049 | 0.347        | 1.504        | 1.527 | 0.759 | 1.179 | 1.373 | 1.664 |
| <b>3.9i</b> | $GI_{50}$     | 2.487        | 5.683 | 3.469        | 4.447        | 5.070 | 8.703 | 5.120 | 3.125 | 5.318 |
|             | SI            | 1.988        | 0.849 | 1.391        | 1.085        | 0.952 | 0.554 | 0.942 | 1.544 | 0.907 |
| <b>3.9p</b> | $GI_{50}$     | <b>0.817</b> | 2.834 | 14.71        | 2.441        | 1.421 | 4.441 | 2.855 | 2.09  | 2.891 |
|             | SI            | <b>4.692</b> | 1.353 | 0.261        | 1.570        | 2.697 | 0.863 | 1.343 | 1.834 | 1.326 |
| <b>3.9q</b> | $GI_{50}$     | 3.556        | 6.341 | 5.507        | 8.125        | 4.504 | 10.03 | 8.263 | 10.33 | 4.765 |
|             | SI            | 1.919        | 1.076 | 1.240        | 0.840        | 1.515 | 0.680 | 0.826 | 0.661 | 1.432 |
| <b>3.9r</b> | $GI_{50}$     | 8.804        | 10.49 | 2.708        | 9.727        | 4.478 | 8.652 | 10.24 | 9.695 | 5.828 |
|             | SI            | 0.891        | 0.748 | 2.898        | 0.807        | 1.752 | 0.907 | 0.766 | 0.809 | 1.346 |
| <b>3.9s</b> | $GI_{50}$     | 3.183        | 1.936 | <b>0.455</b> | <b>0.518</b> | 1.491 | 1.454 | 1.595 | 2.578 | 1.007 |
|             | SI            | 0.496        | 0.816 | 3.473        | 3.050        | 1.060 | 1.087 | 0.991 | 0.613 | 1.570 |

Таблиця 3.16

**Порівняння протипухлинної дії сполук 3.9 з 5-фторурацилом (5-FU),  
цисплатином та куркуміном**

| Сполука     | Вид раку     |       |              |              |       |       |       |       |       |        |
|-------------|--------------|-------|--------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|             | Л            | НКРЛ  | ЕПК          | РЦНС         | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.9e</b> | 3.823        | 30.05 | 18.17        | 12.00        | 7.773 | 30.21 | 28.49 | -     | 25.57 | 19.51  |
| <b>3.9g</b> | 1.138        | 15.97 | 1.022        | 5.421        | 7.145 | 4.391 | 18.42 | 4.135 | 10.91 | 7.617  |
| <b>3.9h</b> | 1.891        | 5.124 | 15.49        | 3.575        | 3.521 | 7.082 | 4.559 | 3.915 | 3.232 | 5.377  |
| <b>3.9i</b> | 2.487        | 5.683 | 3.469        | 4.447        | 5.070 | 8.703 | 5.12  | 3.125 | 5.318 | 4.825  |
| <b>3.9p</b> | <b>0.817</b> | 2.834 | 14.71        | 2.441        | 1.421 | 4.441 | 2.855 | 2.09  | 2.891 | 3.833  |
| <b>3.9q</b> | 3.556        | 6.341 | 5.507        | 8.125        | 4.504 | 10.03 | 8.263 | 10.33 | 4.765 | 6.825  |
| <b>3.9r</b> | 8.804        | 10.49 | 2.708        | 9.727        | 4.478 | 8.652 | 10.24 | 9.695 | 5.828 | 7.847  |
| <b>3.9s</b> | 3.183        | 1.936 | <b>0.455</b> | <b>0.518</b> | 1.491 | 1.454 | 1.595 | 2.578 | 1.007 | 1.580  |
| 5-FU        | 15.1         | >100  | 8.4          | 72.1         | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин   | 6.3          | 9.4   | 21.0         | 4.7          | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін    | 3.7          | 9.2   | 4.7          | 5.8          | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

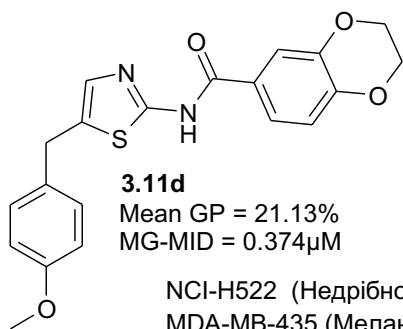
Нами також отримано і сполуки **3.10a-i**, в яких арилоксифрагмент є конформаційно зафіксованим. Такі сполуки синтезовано реакцією 2-аміно-5-R-бензилтіазолів **2.4** з хлорангідридом бензодіоксан-2-карбонової кислоти. Для з'ясування залежностей структура–активність були синтезовані й ізомерні аміді **3.11a-e**.



Отримані сполуки **3.10a-i** та **3.11a-e** – кристалічні порошки білого кольору, розчинні на холодно у ДМФА, ДМСО, при нагріванні – в оцтовій кислоті, ацетонітрилі, спиртах, нерозчинні у воді та ефірі.

Характеристики отриманих амідів **3.10a-i** та **3.11a-e** наведено у табл. 3.17, а дані досліджень протимікробної активності у табл. 3.18 та протипухлинної – у табл. 3.19. Усі сполуки, за винятком **3.9i**, відповідають критеріям Ліпінського та Вебера. Антибактеріальної активності вони не виявили. Незначна протигрибкова активність спостерігалася для сполуки **3.10c** щодо *C.albicans* ATCC 90028 та *C. Neofor-mans* ATCC 208821.

Протипухлинна активність амідів бензодіоксанкарбонових кислот **3.10** і **3.11** критично залежить від будови кислотного фрагменту. У випадку амідів бензодіоксан-2-карбонової кислоти **3.10a, 3.10d, 3.10e, 3.10g, 3.10i** їх дія була помірною (середня мітотична активність 77.82 – 88.74%). Цитотоксичний ефект взагалі не спостерігався щодо жодної лінії. Натомість аміди бензодіоксан-6-карбонової **3.11a-e** кислоти виявили високу активність (середня мітотична активність 19.94 – 23.50%). Найчутливішою виявилась лінія лейкемії HL-60(TB). Для неї спостерігався значний цитотоксичний ефект (GP = -56.80 – -42.08%). Також згадані сполуки діяли цитотоксично щодо лінії SK-MEL-5 меланоми (GP = -39.29 – -21.49%), COLO 205 епітеліального раку кишківника (GP = -13.73 – -3.85%), SF-539 раку ЦНС (GP = -8.75 – -0.65%) та інших. Усі аміди **3.11a-e** були відібрані для скринінгу на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M) (табл. 3.20). Він підтвердив високу протипухлинну активність досліджуваних сполук відносно більшості ліній ракових клітин, про що свідчать показники середніх значень  $GI_{50}$ , які становлять 0.135  $\mu$ M (**3.11a**), 0.651  $\mu$ M (**3.11b**), 0.205  $\mu$ M (**3.11c**), 0.374  $\mu$ M (**3.11d**), 0.462  $\mu$ M (**3.11e**). Окремо слід відзначити сполуку **3.11d**, яка в наномолярних концентраціях інгібувала ріст ліній клітин лейкемії, епітеліального раку кишківника, раку яєчників, раку нирки та раку простати. У випадку ліній NCI-H522 недрібноклітинного раку легень, MDA-MB-435 меланоми та RXF 393 раку нирок мінімальну інгібуючу концентрацію визначити не вдалося,  $GI_{50} = < 0.01 \mu$ M.



NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень )  $GI_{50} = < 0.01\mu M$

MDA-MB-435 (Меланома)  $GI_{50} = < 0.01\mu M$

RXF 393 (Рак нирок)  $GI_{50} = < 0.01\mu M$

Селективність дії сполук **3.11a-e** на окремі види ракових захворювань на рівні  $GI_{50}$  подано у табл. 3.21. Сполука **3.11a** проявила помірну селективність щодо раку простати, **3.11c** раку простати і раку нирок, а **3.11d** високу селективність щодо лейкемії, недрібноклітинного раку легень, раку яєчників, нирок та простати.

Порівняння протипухлинної дії сполук **3.11a-e** з 5-фторурацилом (5-FU), цисплатиною та куркуміном наведено у табл. 3.22. Встановлено, що досліджувані сполуки за своєю активністю значно переважають препарати порівняння. Для них MG-MID  $GI = 0.135 - 0.651\mu M$ .

Таблиця 3.17

## Характеристики сполук 3.10 та 3.11

| Сполука      | Знайдено, % |      | Обчислено, % |      | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |        | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|------|--------------|------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|--------|-------|----------------|
|              | N           | S    | N            | S    |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTB</sub> | TPSA   |       |                |
| <b>3.10a</b> | 7.84        | 9.00 | 7.95         | 9.10 | 202-203              | 85       | 0              | 5                   | 1   | 3.52   | 352.42 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 353            |
| <b>3.10b</b> | 7.55        | 8.82 | 7.64         | 8.75 | 215-217              | 79       | 0              | 5                   | 1   | 3.96   | 366.44 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 367            |
| <b>3.10c</b> | 7.47        | 8.73 | 7.56         | 8.66 | 210-211              | 84       | 0              | 5                   | 1   | 3.68   | 370.40 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 371            |
| <b>3.10d</b> | 7.22        | 8.36 | 7.24         | 8.29 | 198-199              | 87       | 0              | 5                   | 1   | 4.17   | 386.86 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 387            |
| <b>3.10e</b> | 7.17        | 8.35 | 7.24         | 8.29 | 230-231              | 89       | 0              | 5                   | 1   | 4.19   | 386.86 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 387            |
| <b>3.10f</b> | 10.62       | 8.01 | 10.57        | 8.07 | 243-244              | 76       | 0              | 8                   | 1   | 3.45   | 397.41 | 5                 | 106.28 | 88.14 | 398            |
| <b>3.10g</b> | 6.75        | 7.71 | 6.66         | 7.63 | 201-202              | 91       | 0              | 5                   | 1   | 4.39   | 420.41 | 5                 | 60.46  | 88.14 | 421            |
| <b>3.10h</b> | 6.59        | 7.70 | 6.65         | 7.61 | 209-210              | 86       | 0              | 5                   | 1   | 4.78   | 421.31 | 5                 | 60.46  | 88.14 | 421            |
| <b>3.10i</b> | 6.07        | 7.12 | 6.16         | 7.05 | 181-182              | 79       | 1              | 5                   | 1   | 5.02   | 454.86 | 5                 | 60.46  | 88.14 | 455            |
| <b>3.11a</b> | 8.04        | 9.16 | 7.95         | 9.10 | 240-241              | 74       | 0              | 5                   | 1   | 3.59   | 352.42 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 353            |
| <b>3.11b</b> | 7.32        | 8.35 | 7.24         | 8.29 | 195-197              | 85       | 0              | 5                   | 1   | 4.22   | 386.86 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 387            |
| <b>3.11c</b> | 7.31        | 8.21 | 7.24         | 8.29 | 215-217              | 87       | 0              | 5                   | 1   | 4.27   | 386.86 | 4                 | 60.46  | 88.14 | 387            |
| <b>3.11d</b> | 7.40        | 8.32 | 7.32         | 8.38 | 220-221              | 84       | 0              | 6                   | 1   | 3.65   | 382.44 | 5                 | 69.69  | 88.14 | 383            |
| <b>3.11e</b> | 6.75        | 7.58 | 6.66         | 7.63 | 205-207              | 79       | 0              | 5                   | 1   | 4.46   | 420.41 | 5                 | 60.46  | 88.14 | 421            |



Таблиця 3.18

## Протимікробна активність сполук 3.9 та 3.10

| Сполука      | <i>S. aureus</i> ATCC<br>43300 | <i>E. coli</i> ATCC<br>25922 | <i>K. pneumoniae</i><br>ATCC 700603 | <i>P. Aeruginosa</i><br>ATCC 27853 | <i>A. Baumannii</i><br>ATCC 19606 | <i>C. albicans</i> ATCC<br>90028 | <i>C. Neofor-mans</i><br>ATCC 208821 |
|--------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>3.9a</b>  | 14.2; 14.3                     | -0.1; 2.6                    | -0.6; 2.5                           | 4.5; 5.3                           | -2.7; 5.3                         | 5.0; 7.1                         | -0.3; -6.5                           |
| <b>3.9b</b>  | -0.2; -5.1                     | 17.2; 18.7                   | 10.9; 13.0                          | 14.7; 9.1                          | 21.7; 6.3                         | 13.7; 6.9                        | 16.0; 23.8                           |
| <b>3.9c</b>  | -4.9; 7.0                      | 2.9; 8.2                     | -17.9; 10.5                         | 2.3; 3.3                           | -1.9; -7.7                        | -0.4; 17.2                       | 25.8; 9.5                            |
| <b>3.9f</b>  | -0.2; -12.4                    | -0.5; 4.0                    | -0.3; 0.3                           | 2.7; 9.3                           | -1.7; 5.0                         | 15.5; 5.7                        | 13.1; 14.3                           |
| <b>3.9i</b>  | -7.9; 3.6                      | 1.6; 5.6                     | 3.4; 6.7                            | 7.1; 8.2                           | 17.0; 18.6                        | 0.2; 1.1                         | 1.3; 2.3                             |
| <b>3.9j</b>  | 12.7; 2.0                      | 2.9; 3.8                     | -0.9; 5.7                           | -2.5; 0.4                          | 12.8; 18.1                        | 7.9; 9.0                         | -2.8; -3.1                           |
| <b>3.9k</b>  | 13.1; 14.0                     | 3.5; 8.0                     | -8.2; 5.5                           | -3.5; -4.0                         | -0.8; -6.8                        | 3.2; 33.7                        | -6.8; -7.5                           |
| <b>3.9l</b>  | 18.4; 4.0                      | 5.9; 8.6                     | 10.5; 4.0                           | 10.4; 4.2                          | 11.8; 15.5                        | 11.1; 4.7                        | 17.5; 8.0                            |
| <b>3.9n</b>  | 10.4; 7.3                      | 0.8; 4.2                     | 12.8; 4.4                           | -0.9; 0.9                          | 12.0; 9.4                         | 1.3; 3.3                         | -6.2; -7.3                           |
| <b>3.9o</b>  | -15.0; -7.2                    | 1.2; 3.4                     | -7.8; 6.9                           | -0.7; 3.7                          | 3.6; 8.5                          | 0.9; 5.8                         | 13.5; 19.5                           |
| <b>3.10c</b> | -12.0; -14.7                   | 0.3; 7.7                     | -24.7; 9.9                          | 4.5; 7.0                           | -14.0; 5.5                        | 22.6; 27.0                       | 25.6; 27.2                           |
| <b>3.10f</b> | 13.2; 17.5                     | 5.0; 8.7                     | 6.7; 7.4                            | -1.2; 5.6                          | -9.5; 4.8                         | 4.7; 7.0                         | 0.7; 8.2                             |
| <b>3.10h</b> | -2.6; 15.4                     | -1.0; 1.6                    | 3.7; 4.8                            | -1.6; -6.3                         | -16.5; -3.0                       | 2.1; 9.7                         | -10.3; -4.9                          |

Таблиця 3.19

Цитотоксичність сполук 3.10 – 3.11 у концентрації  $10^{-5}$  М

| № сполуки    | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP, %                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.10a</b> | 86.81                                    | 23.12 – 103.90                             | К-562 (Лейкемія) 46.63; MDA-MB-435 (Меланома) 23.12                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3.10d</b> | 88.74                                    | 63.40 – 106.20                             | К-562 (Лейкемія) 75.12; UACC-62 (Меланома) 71.18                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.10e</b> | 86.33                                    | 30.46 – 109.92                             | К-562 (Лейкемія) 43.67; SR (Лейкемія) 30.46; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 47.19; M14 (Меланома) 64.00; MDA-MB-435 (Меланома) 24.18                                                                                                                                                  |
| <b>3.10g</b> | 85.61                                    | 59.12 – 105.90                             | К-562 (Лейкемія) 63.31; MDA-MB-435 (Меланома) 59.12; UACC-62 (Меланома) 65.31                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.10i</b> | 77.82                                    | 27.93 – 96.42                              | К-562 (Лейкемія) 36.80; RPMI-8226 (Лейкемія) 65.35; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 53.53; MDA-MB-435 (Меланома) 27.93                                                                                                                                                                 |
| <b>3.11a</b> | 19.94                                    | -48.58 – 66.34                             | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -48.58; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -3.58; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -13.32; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 4.31; SF-539 (Рак ЦНС) -10.36; MDA-MB-435 (Меланома) -4.27; SK-MEL-5 (Меланома) -29.74; OVCAR-3 (Рак яєчників) -11.32</b> |
| <b>3.11b</b> | 20.54                                    | -56.80 – 76.26                             | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -56.80; SR (Лейкемія) 5.14; NCI-H522 1.60; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -3.85; SF-539 (Рак ЦНС) -8.75; SNB-75 (Рак ЦНС) 3.37; MDA-MB-435 (Меланома) -19.53; SK-MEL-5 (Меланома) -25.12; OVCAR-3 (Рак яєчників) -14.38; A498 (Рак нирок) -0.04</b>         |
| <b>3.11c</b> | 23.50                                    | -49.26 – 76.25                             | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -49.26; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 2.46; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -13.73; SF-539 (Рак ЦНС) -4.99; SK-MEL-5 (Меланома) -21.28; A498 (Рак нирок) -2.66</b>                                                                                 |
| <b>3.11d</b> | 21.13                                    | -42.08 – 68.57                             | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -42.08; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -2.66; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -6.28; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 2.59; SF-539 (Рак ЦНС) -1.94; SK-MEL-5 (Меланома) -39.29; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) -1.17; A498 (Рак нирок) -6.31</b>     |
| <b>3.11e</b> | 22.78                                    | -46.58 – 73.05                             | <b>HL-60(ТВ) (Лейкемія) -46.58; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -7.82; SF-539 (Рак ЦНС) -0.65; MDA-MB-435 (Меланома) 3.47; SK-MEL-5 (Меланома) -21.49; OVCAR-3 (Рак яєчників) -8.10; A498 (Рак нирок) -2.08</b>                                                                      |

Таблиця 3.20

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3.11a-е  
на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

| Лінія клітин<br>раку                                                    | Протиракова активність <i>in vitro</i> |        |                  |       |                  |       |                  |        |                  |       |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|--------|------------------|-------|
|                                                                         | 3.11a                                  |        | 3.11b            |       | 3.11c            |       | 3.11d            |        | 3.11e            |       |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                       | TGI    | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI    | GI <sub>50</sub> | TGI   |
| 1                                                                       | 2                                      | 3      | 4                | 5     | 6                | 7     | 8                | 9      | 10               | 11    |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                        |        |                  |       |                  |       |                  |        |                  |       |
| <b>CCRF-CEM</b>                                                         | 0.0495                                 | > 100  | 0.415            | > 100 | 0.0841           | > 100 | 0.0422           | > 100  | 0.418            | > 100 |
| <b>HL-60 (TB)</b>                                                       | 0.0416                                 | > 100  | 0.546            | > 100 | 0.0581           | > 100 | 0.0408           | > 100  | 0.372            | > 100 |
| <b>K-562</b>                                                            | 0.0366                                 | > 100  | 0.0970           | > 100 | 0.0404           | > 100 | 0.0138           | > 100  | 0.0967           | > 100 |
| <b>MOLT-4</b>                                                           | 0.133                                  | > 100  | 0.634            | > 100 | 0.0732           | > 100 | 0.0593           | > 100  | 0.729            | > 100 |
| <b>RPMI-8226</b>                                                        | 0.0651                                 | > 100  | 0.508            | > 100 | 0.0549           | > 100 | 0.0526           | > 100  | 0.456            | > 100 |
| <b>SR</b>                                                               | -                                      | -      | -                | -     | -                | -     | -                | -      | -                | -     |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                        |        |                  |       |                  |       |                  |        |                  |       |
| <b>A549/ATCC</b>                                                        | 0.0586                                 | > 100  | 0.467            | > 100 | 0.0670           | > 100 | 0.0398           | > 100  | 0.407            | > 100 |
| <b>EKVX</b>                                                             | 0.285                                  | > 100  | 1.03             | > 100 | 1.00             | > 100 | 0.0728           | > 100  | 0.976            | > 100 |
| <b>HOP-62</b>                                                           | 0.0576                                 | > 100  | 0.657            | 68.6  | 0.0914           | 17.3  | 0.0630           | > 100  | 0.561            | 16.7  |
| <b>HOP-92</b>                                                           | 1.35                                   | > 100  | 4.23             | 66.9  | 2.65             | > 100 | 14.3             | > 100  | 2.00             | 52.2  |
| <b>NCI-H226</b>                                                         | 1.85                                   | 34.3   | 3.69             | 28.6  | 2.45             | > 100 | 1.71             | 88.5   | 2.21             | > 100 |
| <b>NCI-H23</b>                                                          | 0.0579                                 | > 100  | 0.654            | > 100 | 0.432            | > 100 | 0.0566           | > 100  | 0.397            | 33.2  |
| <b>NCI-H322M</b>                                                        | 0.0598                                 | > 100  | 0.829            | > 100 | 0.0833           | > 100 | 0.0792           | > 100  | 0.742            | > 100 |
| <b>NCI-H460</b>                                                         | 0.0355                                 | 11.9   | 0.358            | 19.5  | 0.0404           | 17.4  | 0.0338           | 55.4   | 0.333            | 14.6  |
| <b>NCI-H522</b>                                                         | 0.0182                                 | 0.0513 | 0.211            | 0.991 | 0.0250           | 0.171 | < <b>0.01</b>    | 0.0391 | 0.119            | 0.616 |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                        |        |                  |       |                  |       |                  |        |                  |       |
| <b>SF-268</b>                                                           | 0.744                                  | > 100  | 3.67             | > 100 | 1.59             | > 100 | 0.562            | > 100  | 1.61             | > 100 |
| <b>SF-295</b>                                                           | 0.0330                                 | 1.22   | 0.404            | 10.6  | 0.0489           | 2.35  | 0.0263           | 24.5   | 0.263            | 2.29  |
| <b>SF-539</b>                                                           | 0.0241                                 | 0.0694 | 0.269            | 0.787 | 0.0485           | 0.420 | 0.0242           | 0.0891 | 0.233            | 0.854 |
| <b>SNB-19</b>                                                           | 0.0515                                 | 14.5   | 0.475            | 20.7  | 0.0742           | 85.4  | 0.0493           | 36.3   | 0.510            | 46.8  |
| <b>SNB-75</b>                                                           | 0.0191                                 | > 100  | 0.240            | 20.5  | 0.0189           | 5.20  | 0.0168           | 98.3   | 0.139            | 6.14  |
| <b>U251</b>                                                             | 0.0406                                 | > 100  | 0.414            | 26.6  | 0.0584           | 20.5  | 0.0368           | 73.5   | 0.347            | 23.3  |

Таблиця 3.20 (продовження)

| 1                                                         | 2      | 3      | 4      | 5     | 6      | 7      | 8      | 9     | 10     | 11    |
|-----------------------------------------------------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|-------|
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b> |        |        |        |       |        |        |        |       |        |       |
| <b>COLO 205</b>                                           | 0.0354 | 1.08   | 0.318  | 3.55  | 0.0492 | 1.19   | 0.0289 | 0.319 | 0.282  | 1.54  |
| <b>HCC-2998</b>                                           | 0.0694 | 0.853  | 0.584  | > 100 | 0.323  | 25.9   | 0.0408 | > 100 | 0.349  | 11.3  |
| <b>HCT-116</b>                                            | 0.0339 | > 100  | 0.309  | > 100 | 0.0365 | > 100  | 0.0328 | > 100 | 0.306  | > 100 |
| <b>HCT-15</b>                                             | 0.0350 | > 100  | 0.0895 | > 100 | 0.0421 | > 100  | 0.0121 | > 100 | 0.120  | > 100 |
| <b>HT29</b>                                               | 0.0689 | 4.86   | 1.06   | 23.6  | 0.786  | 18.8   | 0.0581 | 30.7  | 0.767  | 12.4  |
| <b>KM12</b>                                               | 0.0413 | 40.0   | 0.355  | > 100 | 0.0450 | > 100  | 0.0314 | 60.6  | 0.186  | > 100 |
| <b>SW-620</b>                                             | 0.0393 | > 100  | 0.351  | > 100 | 0.0400 | > 100  | 0.0302 | > 100 | 0.299  | > 100 |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                         |        |        |        |       |        |        |        |       |        |       |
| <b>LOX IMVI</b>                                           | 0.0532 | 55.2   | 0.632  | > 100 | 0.0990 | > 100  | 0.0496 | > 100 | 0.578  | > 100 |
| <b>MALME-3M</b>                                           | 0.0420 | > 100  | 0.505  | 22.2  | 0.0655 | 74.8   | 1.68   | > 100 | 0.350  | 37.1  |
| <b>M14</b>                                                | 0.0256 | .      | 0.228  | 15.1  | 0.0409 | 75.3   | 0.0231 | 28.4  | 0.209  | 23.8  |
| <b>MDA-MB-435</b>                                         | 0.0161 | 0.0379 | 0.0365 | 0.227 | 0.0177 | 0.0410 | < 0.01 | .     | 0.0328 | 0.161 |
| <b>SK-MEL-2</b>                                           | 0.0387 | .      | 0.558  | 48.5  | 0.0960 | 48.1   | 0.0391 | 61.5  | 0.531  | 23.6  |
| <b>SK-MEL-28</b>                                          | 0.0823 | > 100  | 0.951  | 34.7  | 0.414  | > 100  | 2.37   | > 100 | 0.827  | > 100 |
| <b>SK-MEL-5</b>                                           | 0.0377 | 0.332  | 0.304  | 1.94  | 0.0478 | 1.14   | 0.0203 | 0.140 | 0.194  | 1.47  |
| <b>UACC-257</b>                                           | 1.92   | > 100  | 5.65   | 67.4  | .      | > 100  | 4.55   | > 100 | 2.56   | > 100 |
| <b>UACC-62</b>                                            | 0.0365 | 10.9   | 0.430  | 18.8  | 0.0457 | > 100  | 0.0292 | 40.6  | 0.275  | > 100 |
| <b>Рак яєчників (<i>Ovarian Cancer</i>)</b>               |        |        |        |       |        |        |        |       |        |       |
| <b>IGROV1</b>                                             | 0.0741 | > 100  | 0.533  | 33.4  | 0.158  | > 100  | 0.0443 | > 100 | 0.326  | > 100 |
| <b>OVCAR-3</b>                                            | 0.0309 | 2.02   | 0.287  | 1.39  | 0.0343 | 0.960  | 0.0186 | .     | 0.230  | 0.703 |
| <b>OVCAR-4</b>                                            | 0.425  | > 100  | 0.574  | 46.5  | 0.577  | 27.1   | 0.0785 | > 100 | 0.510  | > 100 |
| <b>OVCAR-5</b>                                            | 0.0467 | > 100  | 0.700  | > 100 | 0.151  | > 100  | 0.0598 | > 100 | 0.565  | > 100 |
| <b>OVCAR-8</b>                                            | 0.0491 | > 100  | 0.442  | > 100 | 0.146  | > 100  | 0.0346 | > 100 | 0.407  | > 100 |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                                        | 0.0379 | > 100  | 0.312  | 25.8  | 0.0410 | 3.91   | 0.0233 | > 100 | 0.226  | 1.38  |
| <b>SK-OV-3</b>                                            | 0.0681 | 26.9   | 0.537  | 22.6  | 0.183  | 92.8   | 0.0321 | > 100 | 0.746  | 46.6  |

Таблиця 3.20 (продовження)

| 1                                          | 2      | 3      | 4     | 5     | 6      | 7      | 8             | 9      | 10     | 11    |
|--------------------------------------------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|---------------|--------|--------|-------|
| <b>Рак простати (Prostate Cancer)</b>      |        |        |       |       |        |        |               |        |        |       |
| <b>PC-3</b>                                | 0.0403 | > 100  | 0.377 | > 100 | 0.0446 | > 100  | 0.0261        | > 100  | 0.288  | > 100 |
| <b>DU-145</b>                              | 0.0363 | > 100  | 0.384 | 28.5  | 0.0530 | 10.9   | 0.0378        | > 100  | 0.317  | 15.6  |
| <b>Рак нирок (Renal Cancer)</b>            |        |        |       |       |        |        |               |        |        |       |
| <b>786-0</b>                               | 0.0427 | > 100  | 0.496 | > 100 | 0.0697 | > 100  | 0.0469        | > 100  | 0.565  | > 100 |
| <b>A498</b>                                | 0.0123 | 0.0687 | 0.151 | 0.693 | 0.0187 | 0.0809 | 0.0159        | 0.0592 | 0.0484 | 0.442 |
| <b>ACHN</b>                                | 0.0614 | > 100  | 0.693 | 42.3  | 0.0546 | 29.7   | 0.0468        | > 100  | 0.487  | > 100 |
| <b>CAKI-1</b>                              | 0.0368 | 15.2   | 0.226 | 22.9  | 0.0478 | 28.1   | < <b>0.01</b> | 14.5   | 0.0805 | 21.1  |
| <b>RXF 393</b>                             | 0.0219 | 0.0601 | 0.272 | 1.87  | 0.0321 | 0.618  | 0.0231        | .      | 0.214  | 0.764 |
| <b>SN12C</b>                               | 0.0564 | > 100  | 0.476 | 88.3  | 0.104  | > 100  | 0.0455        | > 100  | 0.499  | > 100 |
| <b>TK-10</b>                               | 0.0310 | 1.63   | 0.290 | 16.0  | 0.0352 | 10.6   | 0.0291        | 13.2   | 0.303  | 15.3  |
| <b>UO-31</b>                               | 0.0757 | > 100  | 1.03  | > 100 | 0.0834 | > 100  | .             | > 100  | 0.634  | > 100 |
| <b>Рак молочної залози (Breast Cancer)</b> |        |        |       |       |        |        |               |        |        |       |
| <b>MCF7</b>                                | 0.0422 | > 100  | 0.306 | > 100 | 0.0544 | > 100  | 0.0301        | > 100  | 0.151  | > 100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                     | 0.0497 | 0.991  | 0.318 | 3.26  | 0.167  | 0.616  | 0.0314        | 11.0   | 0.478  | 18.7  |
| <b>HS 578T</b>                             | 0.0326 | > 100  | 0.354 | 35.5  | 0.0439 | 12.4   | 0.0313        | > 100  | 0.285  | 44.0  |
| <b>BT-549</b>                              | 0.176  | > 100  | 0.503 | > 100 | 0.223  | > 100  | 0.0394        | > 100  | 0.376  | > 100 |
| <b>T-47D</b>                               | 0.0385 | > 100  | 0.307 | > 100 | .      | > 100  | 1.49          | > 100  | 0.474  | > 100 |
| <b>MDA-MB-468</b>                          | 0.231  | 3.59   | 0.406 | 9.39  | 0.206  | 1.31   | 0.0274        | .      | 0.208  | 0.889 |

Таблиця 3.21

**Селективність дії сполук 3.11a-е на окремі види ракових захворювань  
на рівні GI<sub>50</sub>**

| Сполука      | Параметр         | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------|------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|              |                  | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.11a</b> | GI <sub>50</sub> | 0.065    | 0.419 | 0.046 | 0.152 | 0.250 | 0.105 | 0.042 | 0.038 | 0.095 |
|              | SI               | 2.077    | 0.322 | 2.935 | 0.888 | 0.540 | 1.286 | 3.214 | 3.553 | 1.421 |
| <b>3.11b</b> | GI <sub>50</sub> | 0.440    | 1.347 | 0.438 | 0.912 | 1.033 | 0.484 | 0.454 | 0.381 | 0.366 |
|              | SI               | 1.480    | 0.483 | 1.486 | 0.714 | 0.630 | 1.345 | 1.434 | 1.709 | 1.779 |
| <b>3.11c</b> | GI <sub>50</sub> | 0.062    | 0.760 | 0.189 | 0.306 | 0.103 | 0.184 | 0.056 | 0.049 | 0.139 |
|              | SI               | 3.306    | 0.270 | 1.085 | 0.670 | 1.990 | 1.114 | 3.661 | 4.184 | 1.475 |
| <b>3.11d</b> | GI <sub>50</sub> | 0.042    | 1.818 | 0.033 | 0.119 | 0.975 | 0.042 | 0.031 | 0.032 | 0.275 |
|              | SI               | 8.905    | 0.206 | 11.33 | 3.143 | 0.384 | 8.905 | 12.06 | 11.69 | 1.360 |
| <b>3.11e</b> | GI <sub>50</sub> | 0.414    | 0.861 | 0.330 | 0.517 | 0.617 | 0.430 | 0.354 | 0.303 | 0.329 |
|              | SI               | 1.116    | 0.537 | 1.400 | 0.894 | 0.749 | 1.074 | 1.305 | 1.525 | 1.404 |

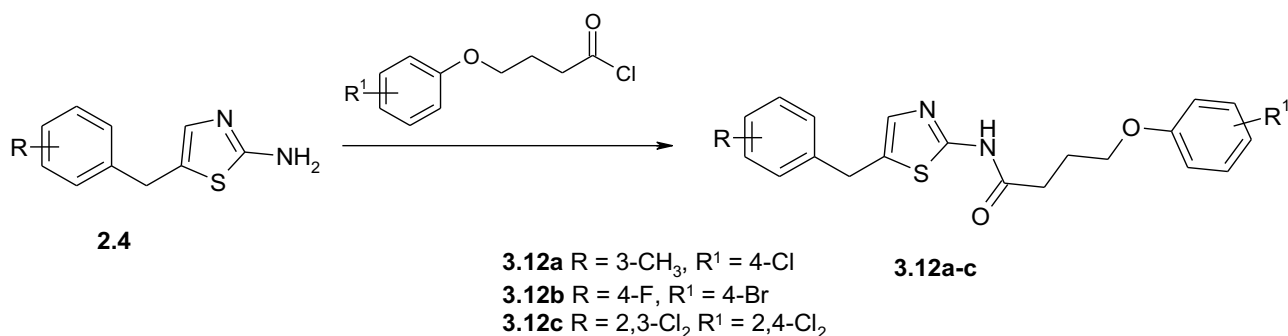
\* Л – лейкомія, НКРЛ – недрібноклітинний рак легень, ЕПК – епітеліальний рак кишківника, РЦНС – рак ЦНС, М – меланома, РЯ – рак яєчників, РН – рак нирки, РП – рак простати, РМЗ – рак молочної залози.

Таблиця 3.22

**Порівняння протипухлинної дії сполук 3.11a-е з 5-фторурацилом (5-FU),  
цисплатином та куркуміном**

| Сполука      | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|              | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.11a</b> | 0.065    | 0.419 | 0.046 | 0.152 | 0.250 | 0.105 | 0.042 | 0.038 | 0.095 | 0.135  |
| <b>3.11b</b> | 0.440    | 1.347 | 0.438 | 0.912 | 1.033 | 0.484 | 0.454 | 0.381 | 0.366 | 0.651  |
| <b>3.11c</b> | 0.062    | 0.760 | 0.189 | 0.306 | 0.103 | 0.184 | 0.056 | 0.049 | 0.139 | 0.205  |
| <b>3.11d</b> | 0.042    | 1.818 | 0.033 | 0.119 | 0.975 | 0.042 | 0.031 | 0.032 | 0.275 | 0.374  |
| <b>3.11e</b> | 0.414    | 0.861 | 0.330 | 0.517 | 0.617 | 0.430 | 0.354 | 0.303 | 0.329 | 0.462  |
| 5-FU         | 15.1     | > 100 | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин    | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін     | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

Для з'ясування залежностей структура–активність нами синтезовано амід **3.12** – гомологи сполук **3.9**. Їх отримували ацилюванням 2-амінотіазолів арилоксимасляними кислотами.



Результати досліджень протипухлинної активності амідів **3.12a-c** наведено у табл. 3.23 і 3.24. Як і у випадку **3.6b, c** та **3.7b**, амід **3.12c**, що містить 2,3-дихлорний замісник, активності не проявив. Натомість сполуки **3.12a,b** проявили значний протипухлинний ефект. У випадку **3.12a** найбільш чутливими були лінії лейкемії HL-60, меланоми M14 і MDA-MB-435 та раку нирок A498. Слід також відзначити, що сполука **3.12a** проявила помірну селективність на рівні GI<sub>50</sub> (табл. 3.25) щодо лейкемії, епітеліального раку кишківника та раку простати. За своєю активністю вона поступається цисплатину та куркуміну і переважає фторурацил (табл. 3.26)

Таблиця 3.23

**Цитотоксичність сполук 3.12a-c у концентрації 10<sup>-5</sup> М  
на 60 лініях ракових клітин**

| № сполуки    | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.12a</b> | 26.06                                    | -53.19 – 67.18                             | CCRF-CEM (Лейкемія) 16.27; <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -34.16</b> ; A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легень) 10.74; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 9.65; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 15.23; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 11.61; SF-295 (Рак ЦНС) 12.56; SF-539 (Рак ЦНС) 8.78; U251 (Рак ЦНС) 13.95; <b>M14 (Меланома) -1.79</b> ; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -53.19</b> ; 786-0 (Рак нирок) 10.97; <b>A498 (Рак нирок) -2.46</b> ; ACHN (Рак нирок) 12.06; RXF 393 (Рак нирок) 4.99 |
| <b>3.12b</b> | 66.70                                    | 22.61 – 93.43                              | HL-60(TB) (Лейкемія) 34.67; SR (Лейкемія) 22.61; HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) 36.59; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 36.15; MDA-MB-435 (Меланома) -27.24; CAKI-1 (Рак нирок) 37.00; MCF7 (Рак молочної залози) 23.72                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.12c</b> | 99.45                                    | 82.00 – 119.12                             | UO-31 (Рак нирок) 82.00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Таблиця 3.24

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3.12a на при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

| Хвороба                              | Лінія клітин раку | GI <sub>50</sub> , $\mu$ M | TGI $\mu$ M | Хвороба                    | Лінія клітин раку | GI <sub>50</sub> , $\mu$ M | TGI $\mu$ M |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| <b>Лейкемія</b>                      | CCRF-CEM          | 3.68                       | >100        | <b>Меланома</b>            | LOX IMVI          | 6.80                       | >100        |
|                                      | HL-60(TB)         | 2.24                       | 5.10        |                            | MALME-3M          | 5.38                       | >100        |
|                                      | K-562             | 3.84                       | >100        |                            | M14               | 3.68                       | >100        |
|                                      | MOLT-4            | 5.72                       | >100        |                            | MDA-MB-435        | 1.62                       | 4.32        |
|                                      | RPMI-8226         | 4.23                       | >100        |                            | SK-MEL-2          | >100                       | >100        |
|                                      | SR                | 2.51                       | >100        |                            | SK-MEL-28         | 37.2                       | >100        |
| <b>Недрібно-клітинний рак легень</b> | A549/ATCC         | 3.94                       | >100        | <b>Рак яєчників</b>        | SK-MEL-5          | 3.69                       | >100        |
|                                      | EKVX              | 45.0                       | >100        |                            | UACC-257          | 7.41                       | >100        |
|                                      | HOP-62            | 5.57                       | >100        |                            | UACC-62           | 9.45                       | >100        |
|                                      | HOP-92            | 34.3                       | >100        |                            | IGROV1            | 9.21                       | >100        |
|                                      | NCI-H226          | 59.3                       | >100        |                            | OVCAR-3           | 3.40                       | >100        |
|                                      | NCI-H23           | 28.0                       | >100        |                            | OVCAR-4           | 3.71                       | >100        |
|                                      | NCI-H322M         | 7.50                       | >100        |                            | OVCAR-5           | 5.88                       | >100        |
|                                      | NCI-H460          | 3.32                       | >100        |                            | OVCAR-8           | 27.3                       | >100        |
|                                      | NCI-H522          | 51.1                       | >100        |                            | NCI/ADR-RES       | 29.4                       | >100        |
|                                      | COLO 205          | 4.46                       | >100        |                            | SK-OV-3           | >100                       | >100        |
| <b>Епітеліальний рак кишківника</b>  | HCC-2998          | 9.46                       | >100        | <b>Рак нирок</b>           | 786-0             | 5.95                       | >100        |
|                                      | HCT-116           | 3.36                       | >100        |                            | A498              | 1.36                       | 6.25        |
|                                      | HCT-15            | 3.56                       | >100        |                            | ACHN              | 3.47                       | >100        |
|                                      | HT29              | 3.49                       | >100        |                            | CAKI-1            | 3.68                       | >100        |
|                                      | KM12              | 4.53                       | >100        |                            | RXF 393           | 9.58                       | >100        |
|                                      | SW-620            | 3.39                       | >100        |                            | SN12C             | 5.26                       | >100        |
|                                      | SF-268            | >100                       | >100        |                            | TK-10             | >100                       | >100        |
| <b>Рак ЦНС</b>                       | SF-295            | 3.89                       | >100        | <b>Рак молочної залози</b> | UO-31             | 4.52                       | >100        |
|                                      | SF-539            | 5.13                       | >100        |                            | MCF7              | 3.16                       | >100        |
|                                      | SNB-19            | >100                       | >100        |                            | MDA-MB-231/ATCC   | 21.2                       | >100        |
|                                      | SNB-75            | 2.66                       | >100        |                            | HS 578T           | 5.32                       | >100        |
|                                      | U251              | 4.88                       | >100        |                            | BT-549            | >100                       | >100        |
|                                      | PC-3              | 4.58                       | >100        |                            | T-47D             | 5.82                       | >100        |
| <b>Рак простати</b>                  | DU-145            | 3.91                       | >100        |                            | MDA-MB-468        | 1.74                       | >100        |



Таблиця 3.25

**Селективність дії сполуки 3.12a на окремі види ракових захворювань  
на рівні GI<sub>50</sub>**

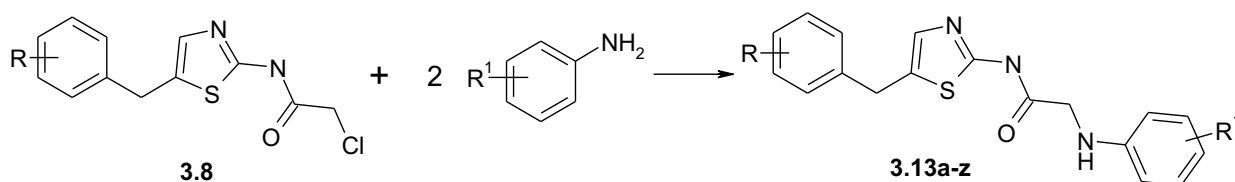
| Сполука      | Параметр         | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------|------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|              |                  | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.12a</b> | GI <sub>50</sub> | 3.703    | 26.45 | 4.607 | 36.09 | 19.47 | 25.56 | 16.73 | 4.245 | 22.87 |
|              | SI               | 4.793    | 0.671 | 3.853 | 0.492 | 0.912 | 0.694 | 1.061 | 4.181 | 0.776 |

Таблиця 3.26

**Порівняння протипухлинної дії сполуки 3.12a з 5-фторурацилом (5-FU),  
цисплатином та куркуміном**

| Сполука      | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|              | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.12a</b> | 3.703    | 26.45 | 4.607 | 36.09 | 19.47 | 25.56 | 16.73 | 4.245 | 22.87 | 17.75  |
| 5-FU         | 15.1     | >100  | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин    | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін     | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

Одна із стратегій пошуку нових лікарських засобів передбачає біоізостерні перетворення. Нами здійснено заміну арилоксигрупи на групу ArNH. Для цього хлорацетаміди **3.8** були вивчені у реакції з ароматичними амінами. Встановлено, що у результаті такої взаємодії відбувається утворення амідів ариламінооцтової кислоти **3.13a-z**. Реакцію проводили в середовищі киплячого спирту. Для поглинання гідрогенхлориду, що утворюється, використовували двохкратний надлишок ароматичного аміну.



**3.13a** R = H, R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>O  
**3.13b** R = 4-CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13c** R = 2-F, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13d** R = 4-F, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13e** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = H  
**3.13f** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-F  
**3.13g** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O  
**3.13h** R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13i** R = 3-Br, R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>

**3.13j** R = 3-Br, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>  
**3.13k** R = 3-Br, R<sup>1</sup> = 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
**3.13l** R = 3-Br, R<sup>1</sup> = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13m** R = 3-Br, R<sup>1</sup> = 2,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13n** R = 3-Br, R<sup>1</sup> = 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13o** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>  
**3.13p** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>  
**3.13q** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13r** R = 4-Br, R<sup>1</sup> = 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**3.13s** R = 2,3-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>O  
**3.13t** R = 2,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-F  
**3.13u** R = 2,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>O  
**3.13v** R = 2,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**3.13w** R = 2,6-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 2-CH<sub>3</sub>  
**3.13x** R = 2,6-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 3-CH<sub>3</sub>O  
**3.13y** R = 3,4-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-F  
**3.13z** R = 3,5-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>O

Отримані сполуки – кристалічні порошки кремового кольору, розчинні на холодно у ДМФА, ДМСО, оцтовій кислоті, ацетонітрилі, спиртах, нерозчинні у воді та ефірі. Їхні характеристики наведено у табл. 3.27, дані протимікробної активності – у табл. 3.28, а протиопухлинної – у табл. 3.29.

Слід зазначити, що тiazоліламід ариламінооцтової кислоти проявляють широкий спектр біологічної активності. Зокрема, повідомлялось про протизапальну [132], анестетичну [133], антиконвульсантну [134], протидіабетичну [135] та інші види активності. Також слід відзначити, що дані сполуки володіють значним протиопухлинним [136] та протигрибковими [137] потенціалом. Згадані факти роблять актуальними дослідження цих видів активності для 5-бензилtiazоліламідів ариламінооцтової кислоти.

Як показали розрахунки, для більшості синтезованих сполук **3.13** має місце одне відхилення від правил Ліпінського. Натомість вони відповідають всім критеріям Вебера.

Отримані амід **3.13** проявили помірну протимікробну активність щодо всього спектру досліджуваних мікробів. Найактивнішою виявилась сполука **3.13t**. Вона із середнім значення GI = 31,85% інгібувала ріст штаму *S. aureus* ATCC 43300. Щодо цього штаму активними були також сполуки **3.13d**, **3.13i**, **3.13l**, **3.13n**, **3.13t** та **3.13y**. Сполука **3.13k** проявляла активність відносно *E. coli* ATCC 25922, **3.13n** – *K. pneumoniae* ATCC 700603 та *A. Baumannii*

ATCC 19606. Протигрибкову активність проявили сполуки **3.13j**, **3.13k**, та **3.13r** щодо штаму *Neoformans* ATCC 208821. В той же час сполука **3.13y** провокувала у значній мірі ріст цього штаму ( $GI = -51,4\%$ ). Слід зазначити, що біоізостерна заміна кисню на NH-групу не призвела до відчутної зміни активності.

Серед тестованих сполук **3.13b** та **3.13c** протипухлинної активності не виявили. Результати досліджень були в межах похибки експерименту. Решта сполук проявили помірну мітотичну активність. Середні значення  $GP = 63.05 - 89.89\%$ . Найактивнішою сполукою виявилась **3.13z**. Вона проявила значну цитостатичну активність щодо лінії HCC-2998 епітеліального раку кишківника ( $GP = 8.88\%$ ), SF-295 раку ЦНС ( $GP = 10.29\%$ ), UACC-62 меланому ( $GP = 8.88\%$ ). Також слід відзначити, що відносно лінії меланому SK-MEL-28 спостерігався цитотоксичний ефект ( $GP = -16.32\%$ ).

Аналізі результатів ґрунтовного *in vitro* скринінгу сполуки **3.13z** підтвердив свою відносно високу протипухлинну активність на всіх лініях (табл. 3.30), про що свідчать показники середніх значень  $GI_{50}$  та TGI, що становлять відповідно  $9.01 \mu M$  та  $77.32 \mu M$ . Найактивнішою досліджувана сполука виявилась відносно ліній лейкемії K-562 ( $GI_{50} = 0.0462 \mu M$ ) та епітеліального раку кишківника SW-620 ( $GI_{50} = 0.0465 \mu M$ ). Сполука **3.13z** проявила помірну селективність (табл. 3.31) на рівні  $GI_{50}$  ( $SI = 3.02$ ) щодо лейкемії.

Таблиця 3.27

## Характеристики сполук 3.13a-z

| Сполука      | Знайдено, % |      | Обчислено, % |      | T <sub>пл</sub> , °C | Ви-<br>хід, % | К-ть<br>відхи-<br>лень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера   |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|------|--------------|------|----------------------|---------------|------------------------|---------------------|-----|--------|--------|------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S    | N            | S    |                      |               |                        | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROT</sub> | PSA   |       |                |
| <b>3.13a</b> | 11.79       | 9.11 | 11.89        | 9.07 | 142-144              | 65            | 0                      | 5                   | 2   | 4.23   | 353.45 | 7                | 63.25 | 87.18 | 354            |
| <b>3.13b</b> | 11.56       | 8.82 | 11.50        | 8.77 | 165-166              | 72            | 1                      | 4                   | 2   | 5.49   | 365.50 | 6                | 54.02 | 90.36 | 365            |
| <b>3.13c</b> | 11.32       | 8.60 | 11.37        | 8.68 | 154-156              | 74            | 1                      | 4                   | 2   | 5.16   | 369.46 | 6                | 54.02 | 90.36 | 370            |
| <b>3.13d</b> | 11.42       | 8.61 | 11.37        | 8.68 | 183-184              | 69            | 1                      | 4                   | 2   | 5.21   | 369.46 | 6                | 54.02 | 90.36 | 370            |
| <b>3.13e</b> | 11.81       | 9.03 | 11.74        | 8.96 | 181-182              | 78            | 0                      | 4                   | 2   | 4.90   | 357.87 | 6                | 54.02 | 90.36 | 358            |
| <b>3.13f</b> | 11.22       | 8.49 | 11.18        | 8.53 | 193-194              | 61            | 1                      | 4                   | 2   | 5.06   | 375.86 | 6                | 54.02 | 90.36 | 376            |
| <b>3.13g</b> | 10.88       | 8.33 | 10.83        | 8.27 | 178-180              | 56            | 0                      | 5                   | 2   | 4.96   | 387.89 | 7                | 63.25 | 87.18 | 388            |
| <b>3.13h</b> | 10.95       | 8.26 | 10.89        | 8.31 | 172-173              | 70            | 1                      | 4                   | 2   | 5.72   | 385.92 | 6                | 54.02 | 90.36 | 386            |
| <b>3.13i</b> | 10.14       | 7.77 | 10.09        | 7.70 | 155-156              | 55            | 1                      | 4                   | 2   | 5.41   | 416.34 | 6                | 54.02 | 90.36 | 416            |
| <b>3.13j</b> | 10.13       | 7.65 | 10.09        | 7.70 | 142-144              | 61            | 1                      | 4                   | 2   | 5.43   | 416.34 | 6                | 54.02 | 90.36 | 416            |
| <b>3.13k</b> | 9.70        | 7.39 | 9.76         | 7.45 | 161-162              | 64            | 1                      | 4                   | 2   | 5.87   | 430.37 | 7                | 54.02 | 90.36 | 430            |
| <b>3.13l</b> | 9.82        | 7.40 | 9.76         | 7.45 | 162-164              | 58            | 1                      | 4                   | 2   | 5.83   | 430.37 | 6                | 54.02 | 90.36 | 430            |
| <b>3.13m</b> | 9.85        | 7.51 | 9.76         | 7.45 | 156-157              | 68            | 1                      | 4                   | 2   | 5.83   | 430.37 | 6                | 54.02 | 90.36 | 430            |
| <b>3.13n</b> | 9.71        | 7.50 | 9.76         | 7.45 | 121-122              | 70            | 0                      | 4                   | 2   | 4.87   | 430.37 | 6                | 54.02 | 90.36 | 430            |
| <b>3.13o</b> | 10.13       | 7.78 | 10.09        | 7.70 | 133-134              | 68            | 1                      | 4                   | 2   | 5.43   | 416.34 | 6                | 54.02 | 90.36 | 416            |
| <b>3.13p</b> | 10.02       | 7.71 | 10.09        | 7.70 | 151-152              | 72            | 1                      | 4                   | 2   | 5.45   | 416.34 | 6                | 54.02 | 90.36 | 416            |
| <b>3.13q</b> | 9.71        | 7.53 | 9.76         | 7.45 | 111-112              | 67            | 0                      | 4                   | 2   | 4.89   | 430.37 | 6                | 54.02 | 90.36 | 430            |
| <b>3.13r</b> | 9.82        | 7.40 | 9.76         | 7.45 | 187-188              | 58            | 1                      | 4                   | 2   | 5.86   | 430.37 | 6                | 54.02 | 90.36 | 430            |
| <b>3.13s</b> | 10.04       | 7.65 | 9.95         | 7.59 | 165-166              | 65            | 1                      | 5                   | 2   | 5.51   | 422.34 | 7                | 63.25 | 87.18 | 422            |
| <b>3.13t</b> | 10.31       | 7.88 | 10.24        | 7.81 | 201-202              | 60            | 1                      | 4                   | 2   | 5.67   | 410.30 | 6                | 54.02 | 90.36 | 410            |
| <b>3.13u</b> | 10.29       | 7.94 | 10.34        | 7.89 | 186-188              | 71            | 1                      | 4                   | 2   | 5.91   | 406.34 | 6                | 54.02 | 90.36 | 406            |
| <b>3.13v</b> | 10.95       | 7.69 | 10.00        | 7.63 | 206-207              | 74            | 1                      | 4                   | 2   | 6.33   | 420.37 | 6                | 54.02 | 90.36 | 420            |
| <b>3.13w</b> | 10.38       | 7.92 | 10.34        | 7.89 | 131-133              | 45            | 1                      | 4                   | 2   | 5.88   | 406.34 | 6                | 54.02 | 90.36 | 406            |
| <b>3.13x</b> | 9.90        | 7.64 | 9.95         | 7.59 | 144-145              | 59            | 1                      | 5                   | 2   | 5.51   | 422.34 | 7                | 63.25 | 87.18 | 422            |
| <b>3.13y</b> | 10.31       | 7.75 | 10.24        | 7.81 | 193-194              | 63            | 1                      | 4                   | 2   | 5.67   | 410.30 | 6                | 54.02 | 90.36 | 410            |
| <b>3.13z</b> | 10.01       | 7.52 | 9.95         | 7.59 | 188-200              | 60            | 1                      | 5                   | 2   | 5.56   | 422.34 | 7                | 63.25 | 87.18 | 422            |

Таблиця 3.28

## Протимікробна активність сполук 3.13

| Сполука      | <i>S. aureus</i> ATCC<br>43300 | <i>E. coli</i> ATCC<br>ATCC 25922 | <i>K. pneumoniae</i><br>ATCC 700603 | <i>P. Aeruginosa</i><br>ATCC 27853 | <i>A. Baumannii</i><br>ATCC 19606 | <i>C. albicans</i> ATCC<br>90028 | <i>C. Neofor-mans</i><br>ATCC 208821 |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>3.13d</b> | <b>17.6; 4.2</b>               | -0.8; -1.6                        | -0.5; 0.6                           | -0.4; -0.5                         | -11.3; -3.4                       | 2.1; 2.2                         | -2.9; -8.0                           |
| <b>3.13i</b> | <b>16.2; 4.0</b>               | -2.8; -2.8                        | -5.5; 2.8                           | 1.4; 6.8                           | -1.2; -1.4                        | 1.3; 1.4                         | -0.1; 1.4                            |
| <b>3.13j</b> | -10.4; -9.6                    | -0.2; 2.2                         | -6.5; -7.4                          | 11.6; 3.9                          | -16.2; 8.0                        | 4.3; 5.9                         | <b>14.1; 15.6</b>                    |
| <b>3.13k</b> | -7.0; 2.3                      | <b>14.0; 8.3</b>                  | -15.0; 0.7                          | 4.0; 8.1                           | -5.8; 7.6                         | 3.3; 4.0                         | <b>19.6; 31.1</b>                    |
| <b>3.13l</b> | <b>21.2; 5.5</b>               | -2.0; 2.8                         | 2.6; 5.7                            | -2.0; 0.8                          | -1.5; 2.2                         | 0.1; 0.4                         | -3.6; -6.8                           |
| <b>3.13m</b> | 12.9; 5.1                      | 1.3; 3.4                          | -1.6; -2.0                          | 5.9; 6.0                           | -2.5; -7.6                        | 1.9; 6.6                         | -3.1; -6.3                           |
| <b>3.13n</b> | <b>16.7; 6.4</b>               | 4.3; 8.7                          | <b>17.1; 17.8</b>                   | -3.5; 0.0                          | <b>18.3; 4.7</b>                  | 1.4; 2.2                         | 2.4; 2.4                             |
| <b>3.13o</b> | 4.1; 7.8                       | 1.9; 8.1                          | -2.6; 14.1                          | 2.4; 4.3                           | -0.5; -8.0                        | 2.0; 3.1                         | 19.9; 5.2                            |
| <b>3.13p</b> | -20.1; -24.4                   | -2.2; 1.8                         | -12.4; -8.6                         | -1.1; 2.6                          | -5.6; 9.1                         | 0.8; 6.5                         | 17.4; 21.6                           |
| <b>3.13q</b> | 10.4; 3.4                      | -2.2; -3.3                        | -0.8; -2.5                          | -2.2; 3.7                          | -0.8; -13.0                       | 0.8; 5.6                         | -2.6; -8.4                           |
| <b>3.13r</b> | -21.0; -5.2                    | 2.1; 7.1                          | -0.4; -2.6                          | 0.3; 9.1                           | -19.4; 1.4                        | 1.2; 7.8                         | <b>11.8; 18.8</b>                    |
| <b>3.13s</b> | -10.5; -8.6                    | -5.2; -7.8                        | -11.1; -6.2                         | -1.1; -6.3                         | -14.7; -16.2                      | 0.0; 14.8                        | -6.5; -9.1                           |
| <b>3.13t</b> | <b>23.5; 40.2</b>              | 2.4; 4.2                          | 4.3; 5.5                            | -4.9; -5.3                         | 8.2; 8.7                          | 11.1; 4.5                        | -26.0; -28.1                         |
| <b>3.13w</b> | 12.1; 9.4                      | 0.2; 5.3                          | -10.1; 8.8                          | -2.9; 0.9                          | -15.4; 0.5                        | -0.1; 1.8                        | -6.6; -8.7                           |
| <b>3.13x</b> | 12.7; 5.1                      | -4.7; -6.2                        | -3.5; -4.3                          | -0.6; -6.1                         | -4.8; -8.3                        | 10.1; 8.6                        | -12.2; -8.6                          |
| <b>3.13y</b> | <b>15.0; 6.1</b>               | -1.6; -7.1                        | -1.3; -3.7                          | -4.8; -5.5                         | -2.1; 2.5                         | 4.9; 8.7                         | -48.4; -54.4                         |

Таблиця 3.29

**Цитотоксичність сполук 3.13 у концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполуки      | Середня<br>мітотична<br>активність<br>60 ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.13a</b> | 88.32                                             | 27.88 – 114.76                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 32.13; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 41.55; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 48.19; MCF7 (Рак молочної залози) 27.88; T-47D (Рак молочної залози) 34.51                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.13b</b> |                                                   |                                                     | Не активна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3.13c</b> |                                                   |                                                     | Не активна                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3.13e</b> | 89.89                                             | 63.24 – 103.84                                      | UACC-62 (Меланома) 65.28; CAKI-1 (Рак нирок) 63.24; UO-31 (Рак нирок) 65.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.13f</b> | 76.74                                             | 22.37 – 101.18                                      | K-562 (Лейкемія) 35.02; LOX IMVI (Рак ЦНС) 22.37; LOX IMVI (Меланома) 22.37; UACC-62 (Меланома) 31.38; CAKI-1 (Рак нирок) 46.98                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.13g</b> | 59.80                                             | 17.26 – 94.37                                       | K-562 (Лейкемія) 22.36; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 29.44; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) 28.95; SF-295 (Рак ЦНС) 25.12; LOX IMVI (Меланома) 17.64; MDA-MB-435 (Меланома) 23.77; UACC-62 (Меланома) 17.26                                                                                                                                                        |
| <b>3.13h</b> | 87.73                                             | 40.87 – 117.90                                      | IGROV1 (Рак яєчників) 43.34; OVCAR-4 (Рак яєчників) 40.87; ACHN (Рак нирок) 65.74; T-47D (Рак молочної залози) 46.93                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3.13u</b> | 82.39                                             | 32.27 – 117.78                                      | OVCAR-4 (Рак яєчників) 54.88; SK-OV-3 (Рак яєчників) 58.83; ACHN (Рак нирок) 47.37; MCF7 (Рак молочної залози) 32.27; T-47D (Рак молочної залози) 82.39                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3.13v</b> | 88.09                                             | 40.60 – 109.95                                      | A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легень) 61.92; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 40.60; ACHN (Рак нирок) 52.57                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>3.13z</b> | 63.05                                             | -16.32 – 131.81                                     | K-562 (Лейкемія) 23.84; A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легень) 46.28; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 22.40; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 20.39; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) 8.88; SF-295 (Рак ЦНС) 10.29; SF-539 (Рак ЦНС) 21.45; LOX IMVI (Меланома) 21.98; <b>SK-MEL-28 (Меланома) -16.32</b> ; UACC-62 (Меланома) 3.11; CAKI-1 (Рак нирок) 17.23 |

Таблиця 3.30

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3.13z при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

| Хвороба                              | Лінія клітин раку | GI <sub>50</sub> , μM | TGI μM | Хвороба                    | Лінія клітин раку | GI <sub>50</sub> , μM | TGI μM |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|--------|----------------------------|-------------------|-----------------------|--------|
| <b>Лейкемія</b>                      | CCRF-CEM          | 12.4                  | >100   | <b>Меланома</b>            | LOX IMVI          | 10.4                  | >100   |
|                                      | HL-60(TB)         | 10.8                  | >100   |                            | MALME-3M          | 13.0                  | >100   |
|                                      | K-562             | 0.0462                | >100   |                            | M14               | 0.0874                | >100   |
|                                      | MOLT-4            | 13.2                  | >100   |                            | MDA-MB-435        | 0.556                 | >100   |
| <b>Недрібно-клітинний рак легень</b> | RPMI-8226         | 8.51                  | >100   | <b>Рак яєчників</b>        | SK-MEL-2          | 3.85                  | >100   |
|                                      | SR                | 23.5                  | 72.3   |                            | SK-MEL-28         | >100                  | >100   |
|                                      | A549/ATCC         | 0.811                 | >100   |                            | UACC-257          | 0.477                 | >100   |
|                                      | HOP-62            | 3.99                  | 28.7   |                            | UACC-62           | 0.0341                | 1.59   |
|                                      | HOP-92            | 2.49                  | >100   |                            | IGROV1            | 7.12                  | >100   |
|                                      | NCI-H226          | 1.81                  | >100   |                            | OVCAR-3           | 4.78                  | >100   |
|                                      | NCI-H322M         | >100                  | >100   |                            | OVCAR-4           | 0.466                 | 14.0   |
|                                      | NCI-H460          | 0.301                 | 20.1   |                            | OVCAR-5           | 8.72                  | >100   |
| <b>Епітеліальний рак кишківника</b>  | NCI-H522          | 0.673                 | >100   |                            | OVCAR-8           | 1.56                  | 20.1   |
|                                      | COLO 205          | 0.572                 | >100   | <b>Рак нирок</b>           | NCI/ADR-RES       | 0.668                 | >100   |
|                                      | HCC-2998          | 0.337                 | >100   |                            | SK-OV-3           | 5.23                  | 33.7   |
|                                      | HCT-116           | 1.48                  | >100   |                            | 786-0             | 2.07                  | 11.9   |
|                                      | HCT-15            | 0.0834                | >100   |                            | A498              | 5.14                  | >100   |
|                                      | HT29              | 1.31                  | >100   |                            | ACHN              | 0.136                 | >100   |
|                                      | KM12              | 0.110                 | >100   |                            | CAKI-1            | 0.223                 | >100   |
|                                      | SW-620            | 0.0462                | >100   |                            | RXF 393           | 3.05                  | 26.5   |
|                                      | SF-268            | 2.89                  | 41.6   |                            | SN12C             | 4.13                  | >100   |
| <b>Рак ЦНС</b>                       | SF-295            | 0.300                 | >100   |                            | UO-31             | 1.44                  | 56.9   |
|                                      | SF-539            | 1.88                  | 16.5   | <b>Рак молочної залози</b> | MCF7              | 0.547                 | >100   |
|                                      | SNB-19            | 1.59                  | 41.9   |                            | MDA-MB-231/ATCC   | 0.198                 | 6.37   |
|                                      | SNB-75            | 2.14                  | 7.33   |                            | HS 578T           | 3.01                  | >100   |
|                                      | U251              | 3.15                  | 36.1   |                            | BT-549            | 18.2                  | >100   |
| <b>Рак простати</b>                  | PC-3              | 4.37                  | >100   |                            | T-47D             | 1.02                  | >100   |
|                                      | DU-145            | 3.51                  | >100   |                            | MDA-MB-468        | 3.35                  | >100   |

Таблиця 3.31

**Селективність дії сполуки 3.13z на окремі види ракових захворювань  
на рівні GI<sub>50</sub>**

| Параметр              | Вид раку |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                       | Л        | НКРЛ | РТК  | РЦНС | М    | РЯ   | РН   | РП   | РМЗ  |
| GI <sub>50</sub> , μM | 2.95     | 16.1 | 7.72 | 4.06 | 18.5 | 12.1 | 9.79 | 4.03 | 6.67 |
| SI*                   | 3.02     | 0.55 | 1.16 | 2.21 | 0.48 | 0.74 | 0.92 | 2.23 | 1.35 |

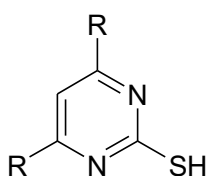
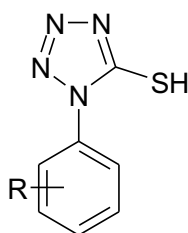
У табл. 3.32 проілюстровано активність сполуки у порівнянні з фторурацилом, цисплатином і куркуміном. Як можна побачити з цієї таблиці, досліджувана речовина, для якої MG-MID = 9.01 μM, не поступається за активністю цисплатину (MG-MID = 9.48 μM) та куркуміну (MG-MID = 7.41 μM) і значно переважає фторурацил (MG-MID = 52.5 μM).

Таблиця 3.32

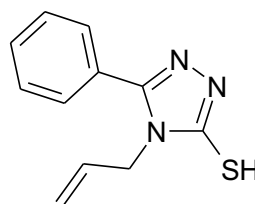
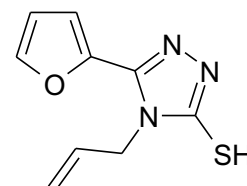
**Порівняння протипухлинної дії сполуки 3.13z з 5-фторурацилом (5-FU),  
цисплатином та куркуміном**

| Сполука      | Вид раку |      |       |       |      |      |      |       |      |        |
|--------------|----------|------|-------|-------|------|------|------|-------|------|--------|
|              | Л        | НКРЛ | РТК   | РЦНС  | М    | РЯ   | РН   | РП    | РМЗ  | MG-MID |
| <b>3.13z</b> | 2.95     | 16.1 | 7.72  | 4.06  | 18.5 | 12.1 | 9.79 | 4.03  | 6.67 | 9.01   |
| 5-FU         | 18.164   | >100 | 27.94 | 50.25 | 70.6 | 45.5 | 45.6 | 22.07 | 75.0 | 52.5   |
| Цисплатин    | 6.3      | 9.4  | 21.01 | 4.7   | 8.5  | 6.3  | 10.2 | 5.6   | 13.3 | 9.48   |
| Куркумін     | 3.7      | 9.2  | 4.7   | 5.8   | 7.1  | 8.9  | 10.2 | 11.2  | 5.9  | 7.41   |

Хлорацетаміди **3.8** нами також були вивчені у реакціях з гетероциклічними меркаптанами: похідними 2-меркаптопіримідину **3.14a,b**, 1-арил-5-меркаптотетразолу **3.15a-e**, 1-аліл-2-меркаптотриазолу **3.16a,b**.

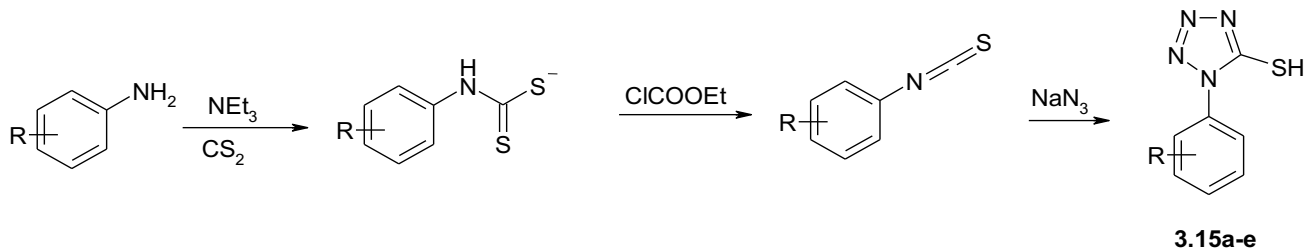
**3.14a,b****3.14** R = H(a), CH<sub>3</sub>(b)**3.15a-e**

**3.15** R = H(a), 2-CH<sub>3</sub>O(b),  
3-CH<sub>3</sub>O(c), 4-CH<sub>3</sub>O(d)  
3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(e)

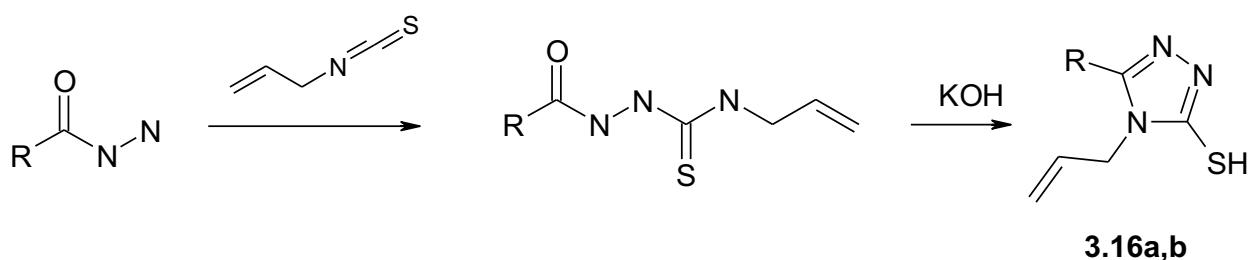
**3.16a****3.16b**



Комерційно недоступні 1-арил-2-меркаптотетразоли **3.15a-e** були синтезовані взаємодією арилізотіоціанатів з азидом натрію. Необхідні для цього ізотіоціанати отримували з відповідних анілінів за наведеною схемою.



Вихідними речовинами у синтезі меркаптотриазолів **3.16a, b** слугували гідразиди відповідних карбонових кислот. Вони взаємодією з алілізотіоціанатом були перетворені в тіосемикарбази, які без додаткового очищення в лужному середовищі циклізували до 1-аліл-2-меркаптотриазолів. Виходи та температури плавлення сполук **3.15a-e** та **3.16a, b** наведено у табл. 3.33.

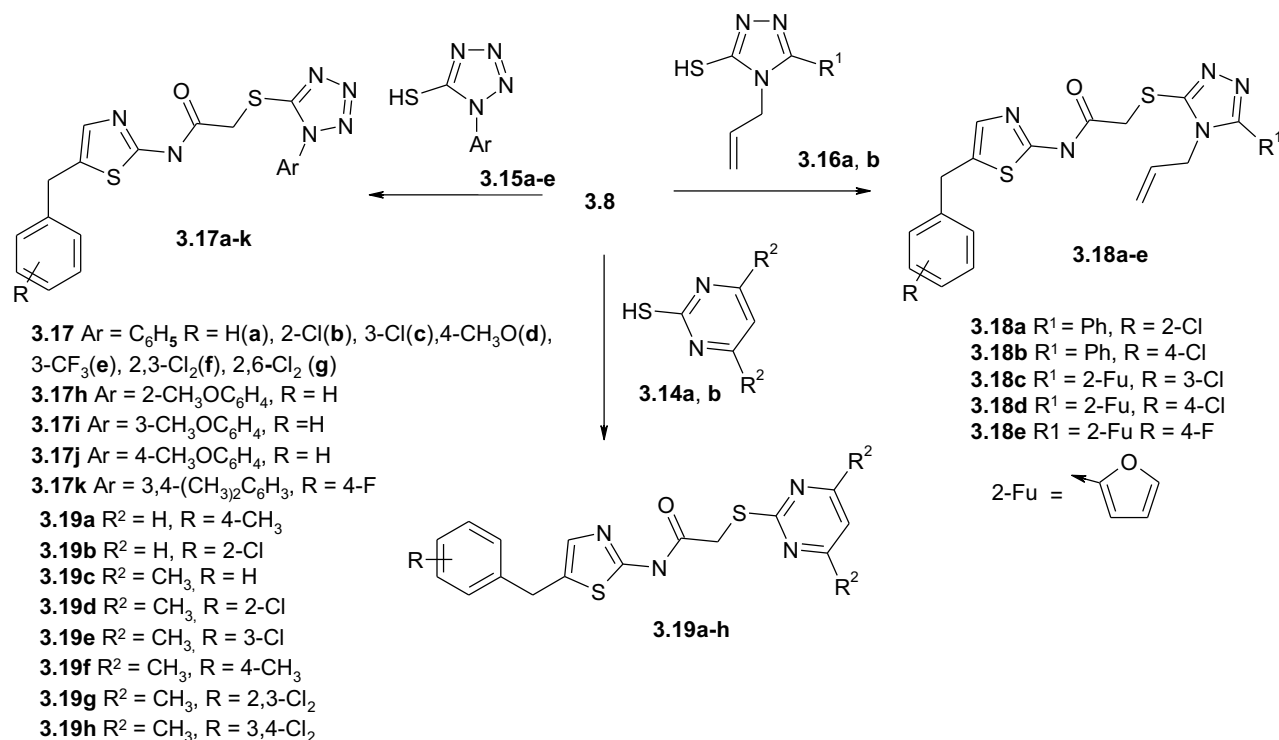


Таблиця 3.33

**Виходи та температури плавлення 1-арил-2-меркаптотетразолів 3.15a-e і 1-аліл-2-меркаптотетразолів 3.16a,b**

| Сполука      | R                                   | Вихід, % | Тпл °C  | Тпл °C [літ]  |
|--------------|-------------------------------------|----------|---------|---------------|
| <b>3.15a</b> | H                                   | 79       | 154-156 | 154-157 [139] |
| <b>3.15b</b> | 2-CH <sub>3</sub> O                 | 85       | 136-138 | 138 [139]     |
| <b>3.15c</b> | 3-CH <sub>3</sub> O                 | 81       | 140-141 | Не описано    |
| <b>3.15d</b> | 4-CH <sub>3</sub> O                 | 80       | 157-159 | 160 [139]     |
| <b>3.15e</b> | 3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 73       | 162-163 | Не описано    |
| <b>3.16a</b> | Феніл                               | 77       | 116-117 | 118 [140]     |
| <b>3.16b</b> | 2-Фурил                             | 88       | 109-110 | Не описана    |

Комбінаторну бібліотеку *N*-[5-(*R*-бензил)-тіазол-2-іл]-2-*R*<sup>1</sup>-сульфаніацетамідів **3.17** – **3.19** отримано реакцією алкілування відповідних гетерилмеркаптанів **3.14** – **3.16** за допомогою хлорацетамідів **3.8**. Реакцію проводили у спирті в присутності триетиламіну як основи. Виходи продуктів реакції становили 65-96%. Очистку отриманих сполук здійснювали перекристалізацією із ДМФА.



Отримані сполуки – кристалічні порошки кремового кольору, розчинні в гарячих ДМФА, ДМСО, оцтовій кислоті, нерозчинні в ацетонітрилі, спиртах, у воді та ефірі.

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі сполук **3.17** – **3.19** амідний протон знаходиться в області δ 12.19–12.43 м. ч. Протони метиленових груп бензольного радикалу та амідного фрагменту при δ 4.00–4.25 м. ч. і 4.07–4.72 м. ч. відповідно, а 4H протон тіазольного циклу при 7.22–7.33 м. ч. Характеристики продуктів наведені у табл. 3.34. Усі отримані сполуки, за винятком **3.18a**, **3.18b**, **3.18d**, **3.19g**, **h**, відповідають критеріям Ліпінського.

Таблиця 3.34

## Характеристики сполук 3.17 – 3.19

| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхи-лень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|-----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | C     | N            | C     |                      |          |                 | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.17a</b> | 20.15       | 55.38 | 20.57        | 55.86 | 186-187              | 93       | 0               | 7                   | 1   | 3.57   | 408.51 | 7                 | 85.60 | 79.47 | 410            |
| <b>3.17b</b> | 18.92       | 51.05 | 18.97        | 51.52 | 204-205              | 73       | 0               | 7                   | 1   | 4.20   | 442.96 | 7                 | 85.60 | 79.47 | 443            |
| <b>3.17c</b> | 18.93       | 50.99 | 18.97        | 51.52 | 199-201              | 81       | 0               | 7                   | 1   | 4.22   | 442.96 | 7                 | 85.60 | 79.47 | 443            |
| <b>3.17d</b> | 19.02       | 54.35 | 19.16        | 54.78 | 179-180              | 87       | 0               | 8                   | 1   | 3.62   | 438.54 | 8                 | 94.83 | 76.28 | 440            |
| <b>3.17e</b> | 17.57       | 49.98 | 17.64        | 50.41 | 164-166              | 76       | 0               | 7                   | 1   | 4.44   | 476.51 | 8                 | 85.60 | 79.47 | 477            |
| <b>3.17f</b> | 17.35       | 47.34 | 17.60        | 47.80 | 227-228              | 75       | 0               | 7                   | 1   | 4.83   | 477.40 | 7                 | 85.60 | 79.47 | 477            |
| <b>3.17g</b> | 17.49       | 47.32 | 17.60        | 47.80 | 230-231              | 69       | 0               | 7                   | 1   | 4.83   | 477.40 | 7                 | 85.60 | 79.47 | 477            |
| <b>3.17h</b> | 19.10       | 54.91 | 19.16        | 54.78 | 212-213              | 68       | 0               | 8                   | 1   | 3.79   | 438.54 | 8                 | 94.83 | 76.28 | 440            |
| <b>3.17i</b> | 19.19       | 54.69 | 19.16        | 54.78 | 223-224              | 72       | 0               | 8                   | 1   | 3.81   | 438.54 | 8                 | 94.83 | 76.28 | 439            |
| <b>3.17j</b> | 19.21       | 54.71 | 19.16        | 54.78 | 240-241              | 83       | 0               | 8                   | 1   | 3.62   | 438.54 | 8                 | 94.83 | 76.28 | 439            |
| <b>3.17k</b> | 18.58       | 55.40 | 18.49        | 55.49 | 242-243              | 85       | 0               | 7                   | 1   | 4.77   | 454.56 | 7                 | 85.60 | 79.47 | 456            |
| <b>3.18a</b> | 14.50       | 56.90 | 14.53        | 57.31 | 189-191              | 96       | 1               | 6                   | 1   | 5.83   | 482.03 | 9                 | 72.71 | 83.92 | 482            |
| <b>3.18b</b> | 14.39       | 57.07 | 14.53        | 57.31 | 187-188              | 95       | 1               | 6                   | 1   | 5.87   | 482.03 | 3                 | 72.71 | 83.92 | 482            |
| <b>3.18c</b> | 14.71       | 53.09 | 14.84        | 53.44 | 184-185              | 84       | 0               | 7                   | 1   | 4.99   | 472.00 | 9                 | 85.85 | 79.38 | 472            |
| <b>3.18d</b> | 14.69       | 53.02 | 14.84        | 53.44 | 193-194              | 84       | 1               | 7                   | 1   | 5.02   | 472.00 | 9                 | 85.85 | 79.38 | 472            |
| <b>3.18e</b> | 15.23       | 54.97 | 15.37        | 55.37 | 190-191              | 83       | 0               | 7                   | 1   | 4.50   | 455.54 | 9                 | 85.85 | 79.38 | 457            |
| <b>3.19a</b> | 15.60       | 56.96 | 15.72        | 57.28 | 153-154              | 77       | 0               | 5                   | 1   | 3.75   | 356.48 | 6                 | 67.77 | 79.38 | 357            |
| <b>3.19b</b> | 14.79       | 50.73 | 14.87        | 50.99 | 150-152              | 83       | 0               | 5                   | 1   | 3.96   | 376.89 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 377            |
| <b>3.19c</b> | 15.00       | 57.89 | 15.12        | 58.35 | 177-178              | 89       | 0               | 5                   | 1   | 4.21   | 370.50 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 371            |
| <b>3.19d</b> | 13.71       | 53.39 | 13.84        | 53.39 | 186-187              | 66       | 0               | 5                   | 1   | 4.84   | 404.95 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 405            |
| <b>3.19e</b> | 13.74       | 52.99 | 13.84        | 53.39 | 184-185              | 69       | 0               | 5                   | 1   | 4.84   | 404.95 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 405            |
| <b>3.19f</b> | 14.39       | 58.95 | 14.57        | 59.35 | 127-128              | 91       | 0               | 5                   | 1   | 4.66   | 384.53 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 385            |
| <b>3.19g</b> | 12.66       | 48.94 | 12.75        | 49.20 | 184-185              | 88       | 1               | 5                   | 1   | 5.47   | 439.39 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 439            |
| <b>3.19h</b> | 12.70       | 48.88 | 12.75        | 49.20 | 165-167              | 89       | 1               | 5                   | 1   | 5.49   | 439.39 | 6                 | 67.77 | 85.62 | 439            |

Для сполук **3.17** – **3.19** досліджено протипухлинну активність. У літературі описано ряд сульфанілацетамідів аналогічної будови, для яких притаманна згадана активність [141-143]. Як показали дослідження, отримані сполуки **3.17** – **3.19** проявили середній рівень активності в *in vitro* скринінгу щодо тестованих ракових клітин (табл. 3.35). Проте слід зазначити, що відносно деяких ліній спостерігається висока активність. Зокрема, сполуки **3.17c**, **3.18a**, **3.18d** і **3.19c-g** ефективно інгібують ріст лінії недрібноклітинного раку легень HOP-92 (GP = 39.45 – 65.63%), а 2-(4,6-R<sup>1</sup>-піримідин-2-ілсульфаніл)-N-[(5-R-бензил)-тіазол-2-іл]-ацетаміди **3.19c-h** – лінії UO-31 раку нирок (GP = 34.43 – 60.58%). Сполука **14c** проявляє високу цитотоксичність щодо лінії раку ЦНС SNB-75 (GP = -3.83%), **7f** – щодо OVCAR-4 лінії раку нирок (GP = 14.66%), **8d** – щодо HS 578T лінії раку молочної залози (GP = 11.09%), **9g** – щодо NCI-H226 лінії недрібноклітинного раку легень (GP = 9.75%) та UO-31 лінії раку нирок (GP = 16.35%).

Сполуку **3.18d** відібрано для другого етапу досліджень. Його результати наведено у табл. 3.36.

Таблиця 3.35

**Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації 10<sup>-5</sup> М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполуки      | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%                                                                                    |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 2                                        | 3                                          | 4                                                                                                                                        |
| <b>3.17a</b> | 95.95                                    | 54.15 – 121.62                             | SNB-75 (Рак ЦНС) 54.15; MALME-3M (Меланома) 71.10; A498 (Рак нирок) 66.27; TK-10 (Рак нирок) 74.05;                                      |
| <b>3.17b</b> | 104.46                                   | 81.23 – 146.87                             | UO-31 (Рак нирок) 81.23                                                                                                                  |
| <b>3.17c</b> | 83.98                                    | -3.83 – 120.15                             | SF-539 (Рак ЦНС) 30.16; SNB-19 (Рак ЦНС) 59.12; <b>SNB-75 (Рак ЦНС) -3.83;</b>                                                           |
| <b>3.17d</b> | 94.33                                    | 70.38 – 111.68                             | SR (Лейкемія) 70.38; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 70.33                                                                       |
| <b>3.17f</b> | 81.69                                    | 14.66 – 112.04                             | HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) 24.68; SNB-75 (Рак ЦНС) 47.17; OVCAR-4 (Рак яєчників) <b>14.66;</b> SK-OV-3 (Рак яєчників) 26.95; |
| <b>3.17g</b> | 86.25                                    | 31.75 – 107.96                             | HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) 48.47; OVCAR-4 (Рак яєчників) 31.75; SK-OV-3 (Рак яєчників) 43.22                                 |

| 1            | 2      | 3              | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.17h</b> | 104.74 | 87.79 – 129.66 | UO-31 31 (Рак нирок) 87.79                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.17i</b> | 101.77 | 82.58 – 123.02 | UO-3131 (Рак нирок) 82.58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3.17j</b> | 99.52  | 68.96 – 110.65 | UO-3131 (Рак нирок) 68.96                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3.17k</b> | 99.67  | 70.08 – 114.63 | UO-31 (Рак нирок) 70.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.18a</b> | 96.06  | 65.74 – 123.84 | НОР-92 (Недрібноклітинний рак легень) 53.62; САКІ-1 (Рак нирок) 74.02; UO-31 (Рак нирок) 65.74                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.18b</b> | 87.78  | 31.61 – 120.10 | НСТ-116 (Епітеліальний рак кишківника) 58.56; SF-539 (Рак ЦНС) 48.51; SNB-19 (Рак ЦНС) 65.56; SNB-75 (Рак ЦНС) 31.61; U251 (Рак ЦНС) 55.80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.18c</b> | 94.15  | 66.36 – 121.48 | SR (Лейкемія) 66.47; UACC-62 (Меланома) 66.36; САКІ-1 (Рак нирок) 71.94                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.18d</b> | 63.05  | 11.09 – 131.81 | НОР-62 (Недрібноклітинний рак легень) 27.52;<br>НОР-92 (Недрібноклітинний рак легень) 39.45; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 42.83; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 28.62; SF-539 (Рак ЦНС) 23.05; SNB-75 (Рак ЦНС) 17.02; SK-MEL-28 (Меланома) 36.74; UACC-62 (Меланома) 38.99 36.26; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 27.20; SK-OV-3 (Рак яєчників) 63.12; MDA-MB-231/ATCC (Рак молочної залози) 63.88; <b>HS 578T (Рак молочної залози) 11.09</b> ; BT-549 (Рак молочної залози) 31.96; T-47D (Рак молочної залози) 68.00 |
| <b>3.18e</b> | 93.24  | 75.48 – 115.58 | UACC-62 (Меланома) 75.48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3.19a</b> | 80.91  | 26.42 – 110.58 | CCRF-CEM (Лейкемія) 60.81; K-562 (Лейкемія) 42.18; MDA-MB-435 (Меланома) 26.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.19b</b> | 82.09  | 22.50 – 106.19 | K-562 (Лейкемія) 43.32; НСТ-116 (Епітеліальний рак кишківника) 63.22; MDA-MB-435 (Меланома) 22.50;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3.19c</b> | 91.90  | 56.27 – 107.33 | НОР-92 (Недрібноклітинний рак легень) 61.89; SN12C (Рак нирок) 69.96; UO-31 (Рак нирок) 56.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3.19d</b> | 86.08  | 53.99 – 118.32 | SNB-75 (Рак ЦНС) 61.50; A498 (Рак нирок) 53.99; UO-31 (Рак нирок) 60.58                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>3.19e</b> | 95.16  | 58.30 – 118.25 | НОР-92 (Недрібноклітинний рак легень) 65.63; 74.81; UO-31 (Рак нирок) 58.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3.19f</b> | 79.93  | 42.10 – 110.42 | SK-MEL-5 (Меланома) 42.63; A498 (Рак нирок) 42.10; UO-31 (Рак нирок) 34.43                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.19g</b> | 77.42  | 16.35 – 104.41 | <b>NCI-H226 (Недрібноклітинний рак легень) 9.75</b> ; SK-MEL-5 (Меланома) 59.15; A498 (Рак нирок) 42.69; SN12C (Рак нирок) 47.55; <b>UO-31 (Рак нирок) 16.35</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.19h</b> | 88.20  | 52.08 – 121.09 | NCI-H322M (Недрібноклітинний рак легень) 66.05; SN12C (Рак нирок) 71.92; UO-31 (Рак нирок) 52.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Таблиця 3.36

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3.18d на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

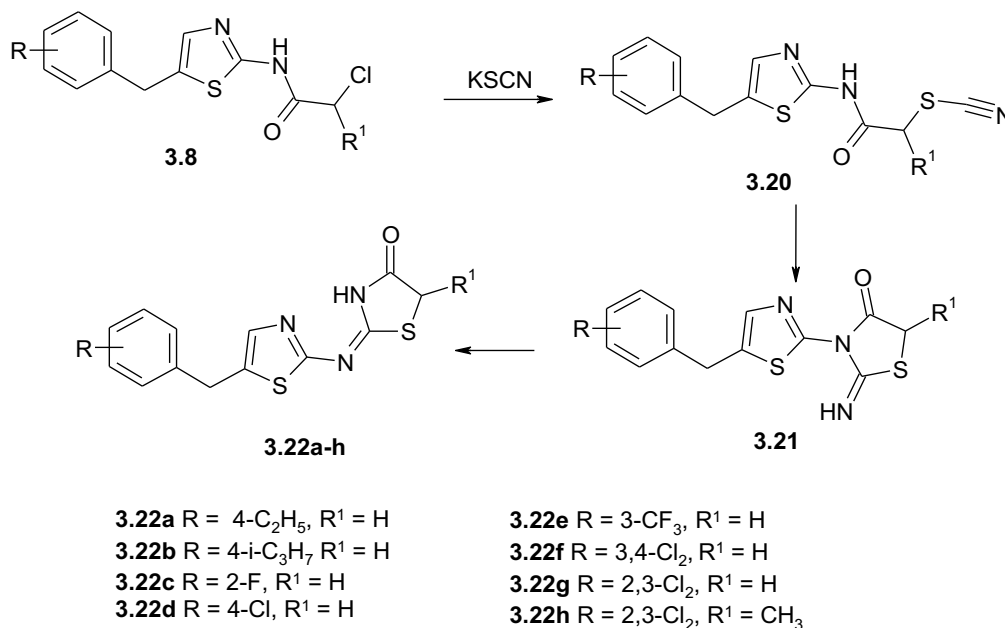
| Вид раку                     | Лінія    | GI <sub>50</sub> (μM) | TGI (μM) |
|------------------------------|----------|-----------------------|----------|
| Недрібноклітинний рак легень | HOP-62   | 32.5                  | >100     |
| Рак ЦНС                      | SNB-75   | 2.87                  | 10.4     |
|                              | U251     | 82.2                  | >100     |
| Меланома                     | LOX IMVI | 28.0                  | >100     |
| Рак яєчників                 | OVCAR-8  | 9.32                  | >100     |
|                              | SK-OV-3  | 3.05                  | >100     |
| Рак молочної залози          | HS 578T  | 46.7                  | >100     |

На відміну від феноксипохідних **3.9**, сполука **3.18d** високої активності не проявила щодо більшості ліній ракових клітин. Відносно висока активність спостерігалась щодо ліній раку ЦНС SNB-75 та U251 (GI<sub>50</sub> = 2.87 μM та 82.2 μM відповідно), лінії недрібноклітинного раку легень HOP-62 (GI<sub>50</sub> = 32.5 μM), лінії меланоми LOX IMVI (GI<sub>50</sub> = 28.0 μM), ліній раку яєчників OVCAR-8 (GI<sub>50</sub> = 9.32 μM) і SK-OV-3 (GI<sub>50</sub> = 3.0 μM) та раку молочної залози HS 578T (GI<sub>50</sub> = 46.7 μM). Цитотоксичний ефект не виявився щодо жодної лінії злоякісних пухлин.

### 3.3 Синтез 2-[5-R-бензилтіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-онів і їх протимікробна та протипухлинна активність

Тіазолідин-4-они – важливий клас біологічно привабливих сполук. Вони проявляють широкий спектр фармакологічної активності [144-146] і на даний момент є предметом інтенсивних досліджень. Один із методів їх синтезу полягає в циклізації хлорацетамідів при дії тіоціанату амонію [56, 144]. Використовуючи цей метод, нами здійснено синтез **3.22a-h** з використанням як вихідних реагентів хлорацетамідів **3.8**. Процес починається як нуклеофільне заміщення хлору на тіоціанатну групу з

утворенням інтермедиату **3.20**. Далі відбувається спонтанна циклізація в **3.21** з наступною міграцією тіазолільного замісника від циклічного атома нітрогену до екзоциклічного. Дану реакцію можна проводити в широкій гамі розчинників (метиловий та етиловий спирти, ацетонітрил, ацетон, ДМФА, ДМСО та ін.). На виходи та чистоту продуктів природа розчинника практично не впливає.



Отримані сполуки **3.22a-h** – кристалічні порошки кремового кольору, розчинні на холодно у ДМФА, ДМСО, оцтовій кислоті, ацетонітрилі, спиртах, нерозчинні у воді та ефірі. Їх характеристики наведено у табл. 3.37.

У спектрах ПМР сигнали обидвох протонів метиленових груп знаходяться в області 3.96–4.20 м. ч. Сигнали екзоциклічної NH резонують при 11.81–12.15 м. ч. Це підтверджує факт ізомеризації, оскільки сигнал NH тізолідонового циклу знаходиться при 9 м. ч.

Для отриманих похідних 2-тіазоліміно-4-тіазолідону **3.22** досліджено протимікробну активність (табл. 3.38). Встановлено, що вони володіють значним антимікробним ефектом стосовно *S. aureus* ATCC 43300 зі значеннями GI = 34.6 – 100.9%. Щодо інших тестованих мікроорганізмів, то згадані речовини активності не проявили. Також слід відмітити, що сполуки, які містять 2,3-дихлорні замісники в бензильному радикалі, проявили значно меншу активність порівняно з іншими замісниками.

Таблиця 3.37

## Характеристики сполук 3.22a-h

| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера   |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROT</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.22a</b> | 13.18       | 20.26 | 13.24        | 20.20 | 141-142              | 75       | 0              | 4                   | 1   | 3.58   | 317.44 | 4                | 54.35 | 90.25 | 318            |
| <b>3.22b</b> | 12.54       | 19.31 | 12.68        | 19.35 | 131-132              | 69       | 0              | 4                   | 1   | 4.18   | 331.47 | 4                | 54.35 | 90.25 | 318            |
| <b>3.22c</b> | 13.73       | 20.79 | 13.67        | 20.86 | 130-132              | 68       | 0              | 4                   | 1   | 2.78   | 307.38 | 3                | 54.35 | 90.25 | 308            |
| <b>3.22d</b> | 12.86       | 19.70 | 12.98        | 19.80 | 159-160              | 73       | 0              | 4                   | 1   | 3.35   | 323.83 | 3                | 54.35 | 90.25 | 324            |
| <b>3.22e</b> | 11.84       | 17.88 | 11.76        | 17.94 | 128-129              | 71       | 0              | 4                   | 1   | 3.54   | 357.38 | 4                | 54.35 | 90.25 | 358            |
| <b>3.22f</b> | 11.85       | 17.80 | 11.73        | 17.90 | 144-145              | 73       | 0              | 4                   | 1   | 3.95   | 358.27 | 3                | 54.35 | 90.25 | 358            |
| <b>3.22g</b> | 11.70       | 17.96 | 11.73        | 17.90 | 123-124              | 67       | 0              | 4                   | 1   | 3.93   | 358.27 | 3                | 54.35 | 90.25 | 358            |
| <b>3.22h</b> | 11.34       | 17.27 | 11.29        | 17.22 | 98-99                | 56       | 0              | 4                   | 1   | 4.29   | 372.30 | 3                | 54.35 | 90.25 | 372            |

Таблиця 3.38

## Протимікробна активність сполук 3.22

| Сполука      | S. aureus ATCC 43300 | E. coli ATCC 25922 | K. pneumoniae ATCC 700603 | P. Aeruginosa ATCC 27853 | A. Baumannii ATCC 19606 | C. albicans ATCC 90028 | C. Neofor-mans ATCC 208821 |
|--------------|----------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| <b>3.22b</b> | 100.9; 96.1          | -0.8; 8.1          | 1.6; 7.7                  | 3.2; 3.4                 | -3.9; 4.9               | 12.9; 7.3              | -4.7; 4.9                  |
| <b>3.22c</b> | 103.5; 89.6          | -0.8; -1.0         | 2.3; 9.9                  | 1.4; 2.3                 | 0.1; 1.9                | 14.6; 6.8              | -18.5; -3.5                |
| <b>3.22e</b> | 101.3; 77.3          | 3.0; 3.3           | 3.9; 5.2                  | 5.4; 8.1                 | -1.5; 4.8               | 16.9; 46.8             | -3.2; -5.2                 |
| <b>3.22f</b> | 104.3; 104.5         | 4.3; 5.8           | 5.1; 6.3                  | 4.4; 6.1                 | -2.8; 6.4               | 11.3; 11.6             | -15.8; -8.6                |
| <b>3.22g</b> | 34.6; 46.8           | 3.4; 6.0           | 10.6; 14.1                | 3.6; 4.1                 | 11.6; 19.3              | 2.7; 7.8               | -0.6; -2.5                 |
| <b>3.22h</b> | 57.0; 66.7           | 7.1; 9.0           | -3.2; 11.6                | 1.6; 2.5                 | -5.3; 4.3               | 3.9; 4.4               | -9.4; -9.5                 |



Найбільш активні сполуки **3.22b**, **с**, **е**, **f** було відібрано для другого етапу досліджень, який полягав у визначенні мінімальної інгібуючої концентрації МІС та визначенні цитотоксичності (CC<sub>50</sub> та HC<sub>10</sub>) щодо ембріональних клітин нирок людини (Human embryonic kidney cells) та еритроцитів людини (Human red blood cells). Результати досліджень наведено у табл. 3.39.

Таблиця 3.39

**Протимікробна активність та цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок та еритроцитів людини сполук 3.22b, с, е, f**

| Сполука      | МІС    | Hk CC <sub>50</sub> | Hm HC <sub>10</sub> | SI = МІС/HC <sub>10</sub> |
|--------------|--------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| <b>3.22b</b> | 32; 32 | 3.86; 5.98          | >32; >32            | > 1                       |
| <b>3.22с</b> | 4; 4   | 6.52; 9.31          | >32; >32            | > 8                       |
| <b>3.22е</b> | 4; 8   | 7.68; 8.61          | >32; >32            | > 4                       |
| <b>3.22f</b> | 16; 32 | 6.51; 7.96          | >32; >32            | > 1                       |

При ретроспективному аналізі *in vitro* результатів можна констатувати, що сполуки проявляють помірну протимікробну активність в межах 4–32 мкг/мл. Окрім того, результати цитотоксичності (CC<sub>50</sub> та HC<sub>10</sub>) свідчать про помітний вплив зазначеного параметру на рівень антимікробного ефекту. Найбільш активними виявились сполуки **3.22с** та **3.22е**, що містять фторний замісник у ядрі, для яких МІС становила 4 мкг/мл. В загальному, для сполук рівень селективності дії (SI = МІС/HC<sub>10</sub>) знаходиться в межах > 1–8, що є підставою для подальших досліджень зазначеного класу сполук як потенційних протимікробних агентів. Для сполук **3.22а**, **3.22с-е**, **3.22g** також досліджено протипухлинну активність (табл. 3.40). Встановлено, що отримані сполуки є малоактивними. Як і у випадку антимікробної активності, найбільшим протипухлинним ефектом володіли 4-тіазолідони **3.22с** та **3.22е**.

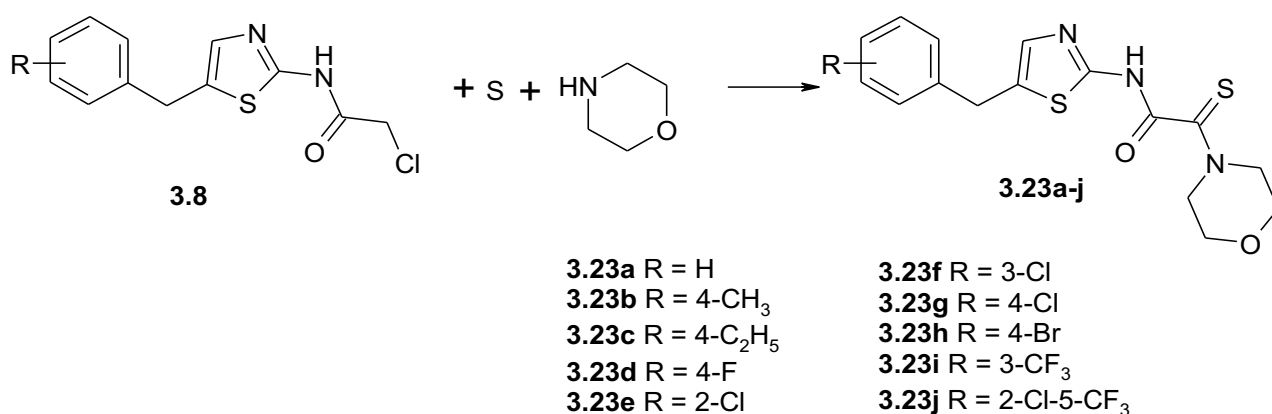
Таблиця 3.40

**Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Середня<br>мітотична<br>активність<br>60 ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична<br>активність, GP%                                                                                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.22b</b> | 102.34                                            | 85.88 – 114.84                                      | SNB-75 (Рак ЦНС) 85.88                                                                                                                                                           |
| <b>3.22c</b> | 94.74                                             | 71.34 – 122.78                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 74.76<br>MOLT-4 (Лейкемія) 76.57<br>NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень)<br>76.87<br>LOX IMVI (Меланома) 71.34<br>MALME-3M (Меланома) 76.91               |
| <b>3.22e</b> | 77.38                                             | 35.49 – 117.26                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 44.38<br>K-562 (Лейкемія) 57.03<br>NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень)<br>35.49<br>NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 57.56<br>T-47D (Рак молочної залози) 59.20 |
| <b>3.22g</b> | 101.25                                            | 79.32 – 135.54                                      | UO-31 (Рак нирок) 79.32                                                                                                                                                          |
| <b>3.22f</b> | 100.25                                            | 75.83 – 123.97                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 75.83                                                                                                                                                        |

**3.4 Синтез та біологічна активність *N*-[5-(*R*-бензил)тіазол-2-іл]-2-  
морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів та 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- і  
1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів**

Нами розроблено метод синтезу нових тіоксоацетамідів тіазольного ряду. Встановлено, що хлорацетаміди **3.8** реагують з сіркою та морфоліном з утворенням морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **3.23 а-і**. Для успішного проведення синтезу слід використовувати попередньо отриманий розчин сірки в морфоліні. Для цього вказані реагенти витримували при перемішуванні протягом 5 хвилин. Цей час необхідний для того, щоб у реакційній суміші утворилася достатня кількість полісульфідів.



Отримані тіоксоацетаміди **3.23 a-j** – це жовті порошки, розчинні в холодному ДМФА, при нагріванні в спиртах, ацетатній кислоті та діоксані, нерозчинні в бензолі, гексані та петролейному етері. Їхні характеристики наведено в табл. 3.41.

У спектрах ПМР 2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **3.23a-j** наявні сигнали усіх протонів. В області сильного магнітного поля спостерігаємо сигнали аліфатичних протонів CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> групи морфолінового циклу у вигляді 2-х синглетів. Це, на наш погляд, пояснюється утрудненим обертанням навколо C(S)-N зв'язку.

Для отриманих тіоксоацетамідів досліджено протипухлинну активність. Її результати наведено у табл. 3.42. Встановлено, що зазначені сполуки є в більшості випадків неактивними. Вийняток – лінія раку нирок UO-31, яка була помірно чутлива до всіх сполук **3.23a-j**. Зважаючи на це, подальша модифікація структури цих сполук не проводилась.

Таблиця 3.41

Характеристики *N*-[5-(*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів 3.23а-*j*

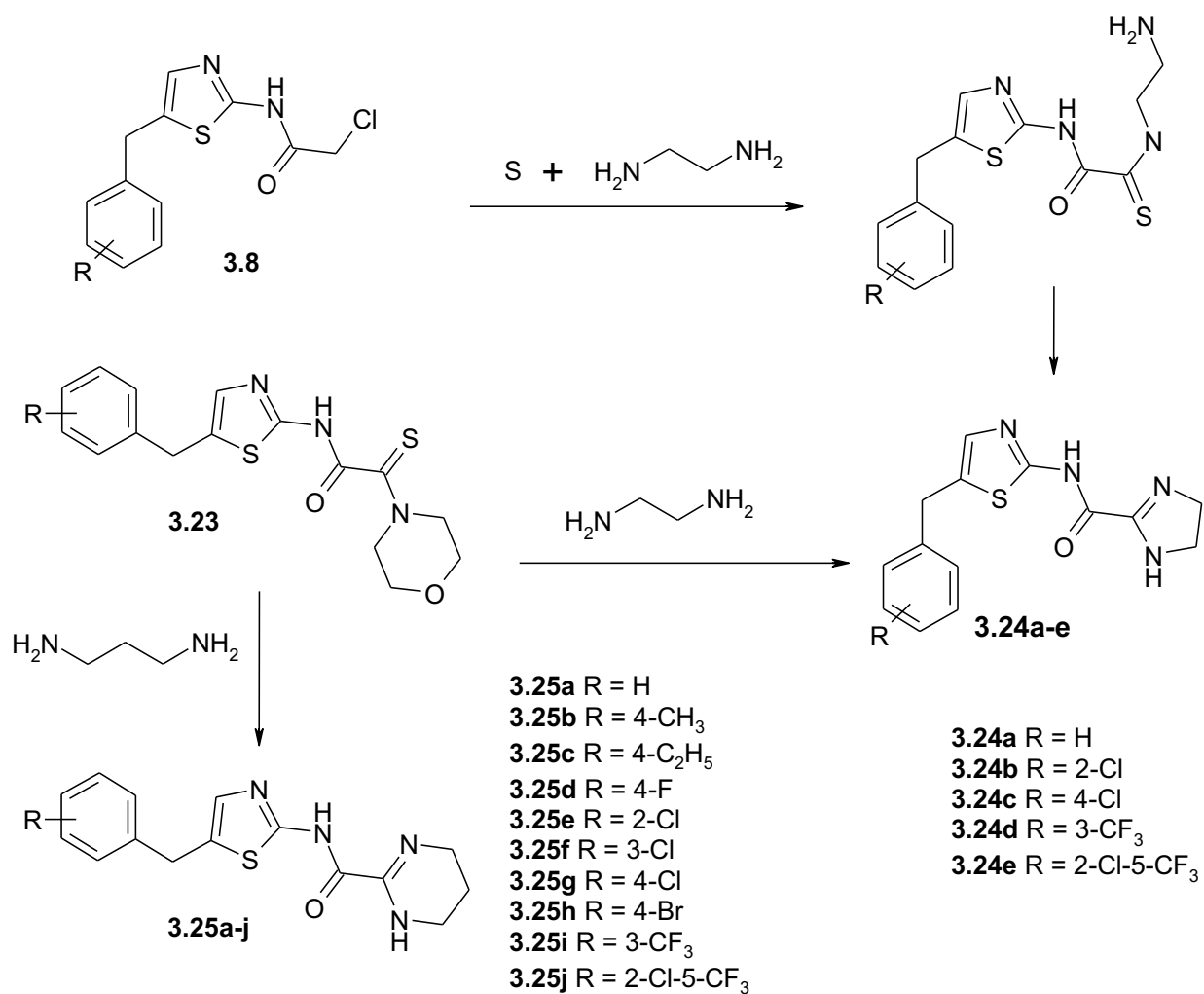
| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.23a</b> | 12.01       | 18.43 | 12.09        | 18.46 | 188-190              | 86       | 0              | 5                   | 1   | 1.75   | 347.46 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 348            |
| <b>3.23b</b> | 11.49       | 17.84 | 11.62        | 17.74 | 211-213              | 94       | 0              | 5                   | 1   | 2.20   | 361.49 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 362            |
| <b>3.23c</b> | 11.01       | 17.15 | 11.19        | 17.08 | 230-232              | 99       | 0              | 5                   | 1   | 2.67   | 375.52 | 6                 | 54.46 | 90.21 | 376            |
| <b>3.23d</b> | 11.43       | 17.41 | 11.50        | 17.55 | 233-235              | 98       | 0              | 5                   | 1   | 1.92   | 365.45 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 366            |
| <b>3.23e</b> | 11.10       | 16.56 | 11.00        | 16.79 | 191-193              | 99       | 0              | 5                   | 1   | 2.38   | 381.91 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 382            |
| <b>3.23f</b> | 10.91       | 16.73 | 11.00        | 16.79 | 188-189              | 92       | 0              | 5                   | 1   | 2.40   | 381.91 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 382            |
| <b>3.23g</b> | 9.89        | 16.69 | 11.00        | 16.79 | 238-240              | 93       | 0              | 5                   | 1   | 2.43   | 381.91 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 382            |
| <b>3.23h</b> | 9.91        | 15.11 | 9.86         | 15.04 | 231-233              | 95       | 0              | 5                   | 1   | 2.56   | 426.36 | 5                 | 54.46 | 90.21 | 426            |
| <b>3.23i</b> | 10.17       | 15.52 | 10.11        | 15.44 | 187-189              | 81       | 0              | 5                   | 1   | 2.62   | 415.46 | 6                 | 54.46 | 90.21 | 416            |
| <b>3.23j</b> | 9.41        | 14.32 | 9.34         | 14.25 | 207-209              | 98       | 0              | 5                   | 1   | 3.25   | 449.91 | 6                 | 54.46 | 90.21 | 451            |

Таблиця 3.42

**Цитотоксичність сполук 3.23 в концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Мітотична активність<br>60 ліній, GP % |                | Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип) GP%                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | середня                                | діапазон       |                                                                                                                                |
| <b>3.23a</b> | 100.84                                 | 78.99 – 115.40 | UO-31 (Рак нирок) 78.99                                                                                                        |
| <b>3.23b</b> | 102.04                                 | 81.97 – 115.32 | UO-31 (Рак нирок) 81.97                                                                                                        |
| <b>3.23c</b> | 102.92                                 | 82.41 – 113.23 | UO-31 (Рак нирок) 82.41                                                                                                        |
| <b>3.23d</b> | 102.21                                 | 76.56 – 115.28 | UO-31 (Рак нирок) 76.56                                                                                                        |
| <b>3.23e</b> | 99.72                                  | 69.30 – 110.27 | CCRF-CEM (Лейкемія) 69.30<br>SAKI-1 (Рак нирок) 82.07<br>UO-31 (Рак нирок) 72.21                                               |
| <b>3.23f</b> | 102.36                                 | 77.10 – 122.25 | UO-31 (Рак нирок) 77.10                                                                                                        |
| <b>3.23g</b> | 103.91                                 | 80.33 – 123.38 | UO-31 (Рак нирок) 80.33                                                                                                        |
| <b>3.23i</b> | 100.00                                 | 74.53 – 118.71 | UACC-62 (Меланома) 74.77<br>SAKI-1 (Рак нирок) 79.31<br>UO-31 (Рак нирок) 74.53                                                |
| <b>3.23j</b> | 90.13                                  | 67.14 – 114.39 | HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 70.37<br>UACC-62 (Меланома) 72.57<br>SAKI-1 (Рак нирок) 67.14<br>UO-31 (Рак нирок) 69.52 |

З метою синтезу тіазоліламідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- та 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонової кислоти нами вивчено взаємодію морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **3.23** з етилендіаміном та 1,3-пропілендіаміном. Про можливість перебігу таких реакцій повідомлялось у роботах [147-149]. Встановлено, що для успішного перебігу реакції потрібно незначне нагрівання при температурі 50-70°C протягом 40-50 хвилин. Виходи продуктів становили 79-95%. Також досліджувався і одностадійний метод синтезу **3.24a-e** – взаємодією хлорацетамідотіазолів **3.8** з етилендіаміном та сіркою. Як показали дослідження, даний підхід не має жодних переваг. Сумарний вихід продуктів був нижчий. Нами вперше досліджено взаємодію тіоксоацетамідів з 1,3-пропілендіаміном. Встановлено, що у результаті утворюються з високими виходами 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди **3.25a-j**. Слід зазначити, що інших методів отримання цих амідів на сьогодні не існує.



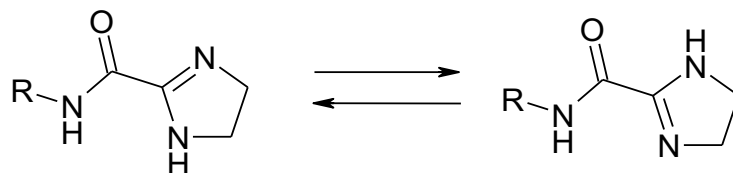
Отримані сполуки – речовини білого кольору, добре розчинні в ДМФА, ДМСО, оцтовій кислоті, гарячих спиртах. Їхні характеристики наведено у табл. 3.43.

Таблиця 3.43

**Характеристики тіазоліламідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- 3.24а-е та 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонових кислот 3.25а-і**

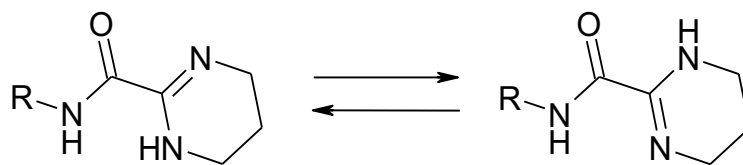
| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | Т <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTB</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.24a</b> | 19.51       | 11.31 | 19.57        | 11.20 | 235                  | 85       | 0              | 5                   | 2   | 1.94   | 286.36 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 287            |
| <b>3.24b</b> | 17.40       | 10.04 | 17.46        | 9.99  | 230 розкл            | 95       | 0              | 5                   | 2   | 2.57   | 320.81 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 321            |
| <b>3.24c</b> | 17.51       | 9.95  | 17.46        | 9.99  | 230 розкл            | 97       | 0              | 5                   | 2   | 2.62   | 320.81 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 321            |
| <b>3.24d</b> | 15.76       | 9.11  | 15.81        | 9.05  | 253-255              | 79       | 0              | 5                   | 2   | 2.81   | 354.36 | 5                 | 66.38 | 86.10 | 355            |
| <b>3.24e</b> | 9.12        | 8.31  | 9.05         | 8.25  | > 260                | 95       | 0              | 5                   | 2   | 3.44   | 388.80 | 5                 | 66.38 | 86.10 | 390            |
| <b>3.25a</b> | 18.71       | 10.77 | 18.65        | 10.67 | 240-243              | 83       | 0              | 5                   | 2   | 2.21   | 300.39 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 301            |
| <b>3.25b</b> | 17.85       | 10.12 | 17.82        | 10.20 | 239-242              | 83       | 0              | 5                   | 2   | 2.66   | 314.41 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 315            |
| <b>3.25c</b> | 16.99       | 9.81  | 17.06        | 9.76  | 250-252              | 91       | 0              | 5                   | 2   | 3.13   | 328.44 | 5                 | 66.38 | 86.10 | 329            |
| <b>3.25d</b> | 17.72       | 10.12 | 17.60        | 10.07 | 251-253              | 75       | 0              | 5                   | 2   | 2.38   | 318.38 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 319            |
| <b>3.25e</b> | 16.81       | 9.71  | 16.73        | 9.58  | 218-220              | 94       | 0              | 5                   | 2   | 2.84   | 334.83 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 335            |
| <b>3.25f</b> | 16.80       | 10.05 | 16.73        | 9.58  | 220-222              | 91       | 0              | 5                   | 2   | 2.87   | 334.83 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 335            |
| <b>3.25g</b> | 16.83       | 9.49  | 16.73        | 9.58  | 252-254              | 84       | 0              | 5                   | 2   | 2.89   | 334.83 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 335            |
| <b>3.25h</b> | 14.71       | 8.39  | 14.77        | 8.45  | 243-245              | 85       | 0              | 5                   | 2   | 3.02   | 379.28 | 4                 | 66.38 | 86.10 | 379            |
| <b>3.25i</b> | 15.34       | 8.83  | 15.21        | 8.70  | 241-243              | 87       | 0              | 5                   | 2   | 3.08   | 368.38 | 5                 | 66.38 | 86.10 | 369            |
| <b>3.25j</b> | 13.90       | 8.03  | 13.91        | 7.96  | > 260                | 95       | 0              | 5                   | 2   | 3.71   | 402.83 | 5                 | 66.38 | 86.10 | 403            |

У спектрах ПМР цільових амідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбонової кислоти **3.24a-e** сигнали метиленових груп 4,5-дигідро-1*H*-імідазолу проявляються у вигляді синглету при 3,81–3,84 м. ч. Такий характер спектру зумовлений швидким таутомерним перетворенням:



З цієї ж причини сигнали NH протонів амідної групи та 4,5-дигідро-1*H*-імідазольного циклу взагалі не спостерігаються.

Протони CH<sub>2</sub> групи у 5 положенні тетрагідропіримідинового циклу **3.25a-j** проявляються у вигляді синглету при 1,82–1,83 м. ч., а протони CH<sub>2</sub> груп у 4 і 6 положенні – у вигляді синглету при 3,35 м. ч. Еквівалентність CH<sub>2</sub> груп у 4 і 6 положенні теж зумовлена швидким таутомерним перетворенням:



Сигнали NH протонів 1,4,5,6-тетрагідропіримідинового циклу також не спостерігаються.

Для отриманих тiazоліламідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- **3.24a,c** та 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбонових кислот **3.25a-j** була досліджена протипухлина активність (табл. 3.44). Встановлено, що згадані сполуки не володіють вираженою протипухлинною дією. Найкраща активність спостерігалася для сполуки **3.24c** щодо лінії лейкемії HL-60(TB) (GP = 40.80%). Також слід зазначити, що 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксаміди **3.24a,c** дещо активніші за 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди **3.25a-j**.



Таблиця 3.44

**Цитотоксичність сполук 3.24, 3.25 в концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Мітотична активність<br>60 ліній, GP, % |                | Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип), GP, %                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|-----------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | середня                                 | діапазон       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>3.24a</b> | 90.59                                   | 57.10 – 120.12 | CCRF-CEM (Лейкемія) 57.10; HL-60(TB) (Лейкемія) 60.59; K-562 (Лейкемія) 70.21; MOLT-4 (Лейкемія) 71.88; RPMI-8226 (Лейкемія) 59.91; SR (Лейкемія) 71.04; UACC-62 (Меланома) 71.70; A498 (Рак нирки) 61.61                                                                                                         |
| <b>3.24c</b> | 90.86                                   | 40.80 – 121.62 | CCRF-CEM (Лейкемія) 54.37; HL-60(TB) (Лейкемія) 40.80; K-562 (Лейкемія) 48.68; MOLT-4 (Лейкемія) 69.14; RPMI-8226 (Лейкемія) 58.04; EKVX (Недрібноклітинний рак легень) 64.09; NCI-H23 (Недрібноклітинний рак легень) 68.17; HCT-15 (Рак товстої кишки) 67.36; SK-MEL-5 (Меланома) 62.84; UO-31 (Рак нирки) 59.68 |
| <b>3.25a</b> | 100.37                                  | 83.48 – 118.33 | HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 83.48                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.25b</b> | 98.03                                   | 27.00 – 112.31 | CCRF-CEM (Лейкемія) 27.00<br>UO-31 (Рак нирок) 83.33                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3.25c</b> | 98.87                                   | 80.63 – 122.02 | NCI-H23 (Недрібноклітинний рак легень) 80.63<br>UO-31 (Рак нирок) 82.94                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.25d</b> | 99.69                                   | 79.11 – 132.26 | UO-31 (Рак нирок) 79.11                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.25e</b> | 99.27                                   | 83.84 – 111.52 | NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 83.84                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3.25f</b> | 99.56                                   | 77.60 – 122.25 | UO-31 (Рак нирок) 77.60                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.25g</b> | 101.47                                  | 86.14 – 116.93 | UO-31 (Рак нирок) 86.14                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.25h</b> | 102.13                                  | 85.72 – 120.48 | UO-31 (Рак нирок) 85.72                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>3.25i</b> | 92.05                                   | 62.64 – 107.46 | CCRF-CEM (Лейкемія) 62.64<br>UO-31 (Рак нирок) 80.90                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>3.25j</b> | 96.15                                   | 78.01 – 107.71 | M14 (Меланома) 78.12<br>UO-31 (Рак нирок) 84.55<br>T-47D (Рак молочної залози) 78.01                                                                                                                                                                                                                              |

Нами також досліджено протизапальну активність сполук **3.24** та **3.25**. Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне. Вивчення впливу на протікання ексудативної фази запалення проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [150, 151]. Зазначене дослідження проводилось на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професором Піняжком О.Р. і науковим співробітником Нектегаєвим І.О.

Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180-250 г. Загальний набряк викликали за допомогою ін'єкцій в асептичних умовах 0.1 мл 2% розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 години після введення флогогенного агенту. За 1 год до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньошлунково або внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів “Диклофенак-натрій” та “Кеторолак”. Отримані дані дослідження антиексудативної активності синтезованих речовин наведено у табл. 3.45.

Таблиця 3.45

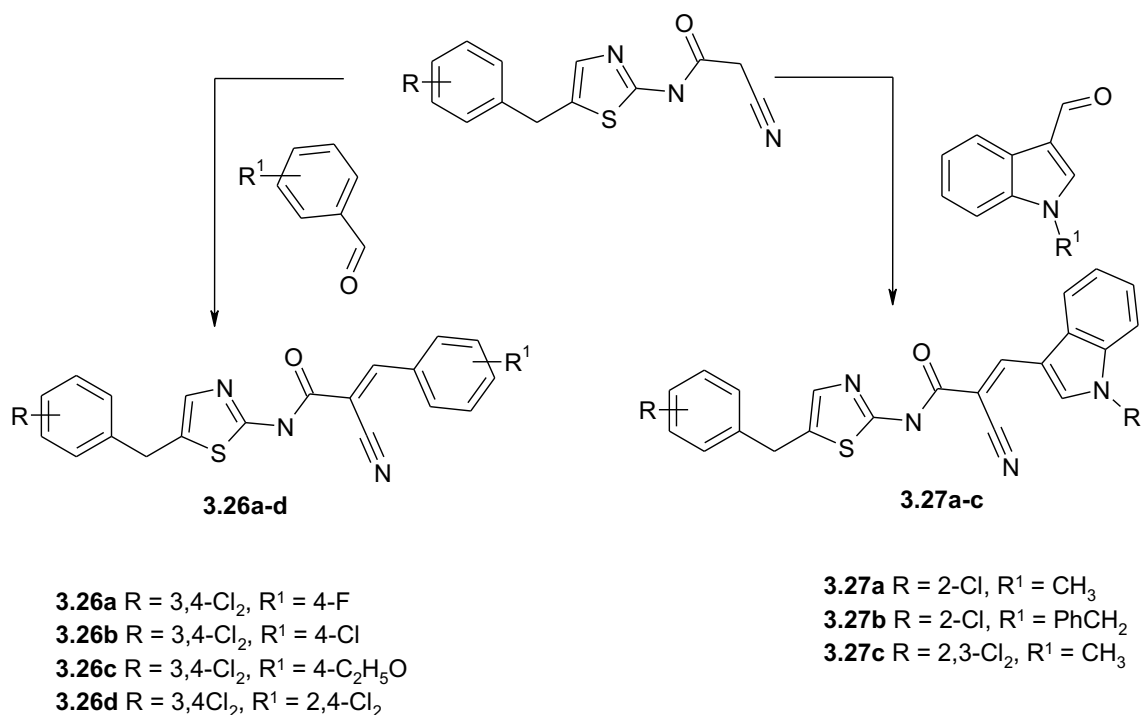
**Антиексудативна активність речовин 3.24, 3.25  
та еталонних лікарських засобів**

| Досліджувана сполука      | Доза,<br>мг/кг | Відсоток<br>приросту<br>об'єму лапи<br>через 4 год | Показник<br>пригнічення<br>запальної<br>реакції, % | Активність<br>по відно-<br>шенню до<br>диклофенаку-<br>натрію, % |
|---------------------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Контроль                  |                | 134,3                                              |                                                    |                                                                  |
| Диклофенак-натрій,<br>в/ч | 8              | 75,7                                               | 43,6                                               | 100                                                              |
| Кетанов, в/ч              | 10             | 82,4                                               | 38,6                                               | 88                                                               |
| Сполука 3.24a             | 50             | 90,5                                               | 32,6                                               | 75                                                               |
| Сполука 3.24b             | 50             | 71,1                                               | 47,1                                               | 108                                                              |
| Сполука 3.24c             | 50             | 58,0                                               | 56,7                                               | 130                                                              |
| Сполука 3.24d             | 50             | 70,4                                               | 47,6                                               | 109                                                              |
| Сполука 3.24e             | 50             | 100,0                                              | 25,5                                               | 58                                                               |
| Сполука 3.25g             | 50             | 84,0                                               | 37,5                                               | 86                                                               |
| Сполука 3.25h             | 50             | 95,0                                               | 29,3                                               | 67                                                               |

Проведені дослідження показали значний потенціал отриманих сполук як протизапальних засобів. Зокрема, активність сполук **3.24b-d** була вищою за лікарські засоби “Диклофенак-натрій” та “Кеторолак”.

### 3.5 Синтез та протипухлинна активність амідів ціанкоричної кислоти та їхніх індольних аналогів

Як було встановлено вище, аміди коричної кислоти проявляють значний протипухлинний ефект. Розвиваючи дані дослідження, нами здійснено синтез амідів 2-ціанкоричної кислоти **3.26a-d**. Для цього використано ціанацетилтіазоли, які були введені у реакцію з ароматичними альдегідами. Дану взаємодію проводили у середовищі киплячого спирту в присутності водного розчину гідроксиду натрію. Для з'ясування залежностей структура – активність синтезовані також індольні аналоги **3.27a-c** з використанням 3-індолкарбальдегідів.



Отримані сполуки – високоплавкі сполуки цегляного кольору, добре розчинні тільки в гарячих ДМФА, ДМСО, оцтовій кислоті. Їхні характеристики наведено у табл. 3.46, а дані протипухлинної активності – у табл. 3.47.

Таблиця 3.46

## Характеристики сполук 3.26a-d та 3.27a-c

| Сполука      | Знайдено, % |      | Обчислено, % |      | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід,<br>% | К-ть<br>відхи<br>лень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|------|--------------|------|----------------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S    | N            | S    |                      |             |                       | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTB</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.26a</b> | 9.67        | 7.49 | 9.72         | 7.42 | 250–251              | 87          | 1                     | 4                   | 1   | 5.89   | 432.31 | 5                 | 65.78 | 86.31 | 432            |
| <b>3.26b</b> | 9.31        | 7.22 | 9.36         | 7.15 | 255–257              | 85          | 1                     | 4                   | 1   | 6.41   | 448.76 | 5                 | 65.78 | 86.31 | 449            |
| <b>3.26c</b> | 9.23        | 6.80 | 9.17         | 7.00 | > 260                | 91          | 1                     | 5                   | 1   | 6.16   | 458.37 | 7                 | 75.02 | 83.12 | 458            |
| <b>3.26d</b> | 8.61        | 6.71 | 8.70         | 6.64 | >260                 | 86          | 1                     | 4                   | 1   | 6.83   | 483.21 | 5                 | 65.78 | 86.31 | 483            |
| <b>3.27a</b> | 12.89       | 7.52 | 12.94        | 7.41 | >260                 | 92          | 1                     | 5                   | 1   | 5.11   | 432.94 | 5                 | 70.72 | 84.60 | 433            |
| <b>3.27b</b> | 11.05       | 6.20 | 11.01        | 6.30 | >260                 | 90          | 2                     | 5                   | 1   | 6.71   | 509.03 | 7                 | 70.72 | 84.60 | 509            |
| <b>3.27c</b> | 12.11       | 6.78 | 11.99        | 6.86 | >260                 | 93          | 1                     | 5                   | 1   | 5.74   | 467.38 | 5                 | 70.72 | 84.60 | 467            |

Таблиця 3.47

**Цитотоксичність сполук 3.26а-d та 3.27а-с в концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Мітотична активність<br>60 ліній, GP % |                   | Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип), GP %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | середня                                | діапазон          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3.26а</b> | 91.15                                  | 50.41 – 107.67    | K-562 (Лейкемія) 59.17<br>LOX IMVI (Меланома) 50.41<br>UACC-62 (Меланома) 58.54<br>ACHN (Рак нирок) 61.12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>3.26b</b> | 80.77                                  | 22.7 – 111.70     | K-562 (Лейкемія) 22.7<br>HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 38.53<br>LOX IMVI (Меланома) 32.58<br>UACC-62 (Меланома) 23.98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3.26с</b> | 85.94                                  | 35.15 – 110.54    | K-562 (Лейкемія) 43.81<br>LOX IMVI (Меланома) 50.75<br>UACC-62 (Меланома) 35.15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3.26d</b> | 82.21                                  | 25.47 – 113.37    | K-562 (Лейкемія) 25.47<br>HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 37.68<br>LOX IMVI (Меланома) 34.39<br>UACC-62 (Меланома) 35.15<br>ACHN (Рак нирок) 47.73                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.27а</b> | 101.46                                 | 79.50 –<br>119.83 | UACC-62 (Меланома) 79.50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>3.27b</b> | 11.75                                  | -74.64 – 93.14    | SR (Лейкемія) 8.65<br>HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) -6.07<br>CI-H226 (Недрібноклітинний рак легень) -33.58<br>NCI-H23 (Недрібноклітинний рак легень) -29.28<br>NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) -44.23<br>COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -2.97<br>MALME-3M (Меланома) -7.28<br>MDA-MB-435 (Меланома) -15.10<br>UACC-257 (Меланома) -38.16<br>UACC-62 (Меланома) -40.44<br>OVCAR-3 (Рак яєчників) -19.11<br>OVCAR-4 (Рак яєчників) -74.64<br>OVCAR-5 (Рак яєчників) -2.57<br>A498 (Рак нирок) -13.25<br>ACHN (Рак нирок) -58.39<br>SAKI-1 (Рак нирок) -11.45<br>UO-31 (Рак нирок) -34.32<br>T-47D (Рак молочної залози) -29.26<br>MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -14.66 |
| <b>3.27с</b> | 89.92                                  | 41.43 – 111.93    | SR (Лейкемія) 55.37<br>MDA-MB-435 (Меланома) 41.43                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Як видно з табл. 3.47, отримані амідн 2-ціанкоричної кислоти **3.26a-d** проявили активність відносно ліній лейкемії K-562 (GP = 25.47 – 59.17%) та меланоми LOX IMVI (GP = 32.58 – 50.75%) і UACC-62 (GP = 23.98 – 61.12%). Для згаданих сполук простежується збільшення активності в ряду  $R^1 = 4-F \rightarrow 4-C_2H_5O \rightarrow 2,4-Cl_2 \rightarrow 4-Cl$ . Загалом слід відзначити, що введення ціаногрупи у 2-положення коричної кислоти приводить до значної втрати протипухлинної активності.

У випадку сполук **3.27a-c** протипухлинний ефект кардинально залежить від замісника в першому положенні індольного циклу. Сполуки, отримані на основі 1-метил-3-індолкарбальдегіду **3.27a, c** виявились малоактивними. Натомість 1-бензилзаміщене похідне **3.27b** проявило значний протипухлинний ефект щодо всього спектру ліній злоякісних пухлин, причому для більшості клітин спостерігалася цитотоксична дія. Дана сполука була відібрана на другий етап досліджень протипухлинної активності (табл. 3.48).

Було встановлено, що вона виявляє високий рівень активності з середніми значеннями MG-MID  $GI_{50} = 3.903 \mu M$ , TGI = 29.10  $\mu M$ ,  $LC_{50} = 57.54 \mu M$ . Також спостерігалася селективність дії даної сполуки по відношенню до раку нирок на всіх рівнях. Найчутливішою виявилась лінія NCI-H460 недрібноклітинного раку легень зі значенням  $GI_{50} = 0.530 \mu M$ . Селективність дії спостерігалася на рівні TGI по відношенню до раку яєчників та раку нирок (табл. 3.49).

Порівняння протипухлинної дії сполуки **3.27b** з 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном наведено у табл. 3.50. Можна констатувати, що досліджувана сполука є активнішою за зазначені препарати порівня.

Таблиця 3.48

Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3.27b при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)

| Лінія клітин раку                   | GI <sub>50</sub> ,<br>μM | TGI,<br>μM | LC <sub>50</sub><br>μM | Лінія клітин раку          | GI <sub>50</sub> ,<br>μM | TGI,<br>μM | LC <sub>50</sub><br>μM |
|-------------------------------------|--------------------------|------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|------------|------------------------|
| <b>Лейкемія</b>                     |                          |            |                        | <b>Меланома</b>            |                          |            |                        |
| CCRF-CEM                            | 2.51                     | >100       | >100                   | LOX IMVI                   | 4.61                     | 48.8       | >100                   |
| HL-60(TB)                           | >100                     | >100       | >100                   | MALME-3M                   | 1.78                     | 4.14       | 9.62                   |
| K-562                               | 3.03                     | >100       | >100                   | M14                        | 2.52                     | 10.4       | 72.2                   |
| MOLT-4                              | 2.49                     | >100       | >100                   | MDA-MB-435                 | 1.79                     | 4.72       | 38.6                   |
| RPMI-8226                           | 3.23                     | >100       | >100                   | SK-MEL-2                   | 2.05                     | 4.85       | 14.6                   |
| SR                                  | 1.11                     | 3.58       | 15.0                   | SK-MEL-28                  | 2.36                     | 6.74       | 55.8                   |
| <b>Недрібноклітинний рак легень</b> |                          |            |                        | SK-MEL-5                   | 2.62                     | 7.08       | 7.08                   |
| A549/ATCC                           | 1.79                     | 6.02       | >100                   | UACC-257                   | 3.30                     | >100       | >100                   |
| EKVX                                | 2.82                     | 12.7       | >100                   | UACC-62                    | 1.52                     | 3.16       | 6.58                   |
| HOP-62                              | 2.52                     | 10.4       | 37.2                   | <b>Рак яєчників</b>        |                          |            |                        |
| HOP-92                              | 1.88                     | 6.00       | 34.6                   | IGROV1                     | 1.93                     | 5.57       | 42.1                   |
| NCI-H226                            | 1.70                     | 5.67       | >100                   | OVCAR-3                    | 1.56                     | 3.62       | 8.40                   |
| NCI-H23                             | 1.71                     | 4.08       | 9.72                   | OVCAR-4                    | 0.393                    | 1.61       | 4.80                   |
| NCI-H322M                           | 2.74                     | >100       | >100                   | OVCAR-5                    | 1.70                     | 4.59       | >100                   |
| NCI-H460                            | <b>0.530</b>             | 1.99       | 5.92                   | OVCAR-8                    | 1.35                     | 3.13       | 7.23                   |
| NCI-H522                            | 1.80                     | 6.36       | 68.3                   | NCI/ADR-RES                | 2.68                     | 13.3       | >100                   |
| <b>Епітеліальний рак кишківника</b> |                          |            |                        | SK-OV-3                    | 1.80                     | 4.66       | 15.2                   |
| COLO 205                            | 1.14                     | 2.81       | 6.90                   | <b>Рак нирок</b>           |                          |            |                        |
| HCC-2998                            | 3.23                     | >100       | >100                   | 786-0                      | 1.51                     | 3.11       | 6.43                   |
| HCT-116                             | 1.27                     | 3.89       | 16.1                   | A498                       | 1.08                     | 2.87       | 7.62                   |
| HCT-15                              | 2.83                     | >100       | >100                   | ACHN                       | 0.823                    | 2.14       | 4.97                   |
| HT29                                | 2.66                     | >100       | >100                   | CAKI-1                     | 1.43                     | 3.75       | 9.81                   |
| KM12                                | 1.89                     | 6.62       | >100                   | RXF 393                    | 2.27                     | 6.14       | 28.6                   |
| SW-620                              | 1.52                     | 4.20       | >100                   | SN12C                      | 1.57                     | 3.88       | 9.64                   |
| <b>Рак ЦНС</b>                      |                          |            |                        | TK-10                      | 1.93                     | 4.20       | 9.16                   |
| SF-268                              | 2.79                     | 23.4       | >100                   | UO-31                      | 1.46                     | 3.18       | 6.91                   |
| SF-295                              | 2.36                     | 6.87       | 30.9                   | <b>Рак молочної залози</b> |                          |            |                        |
| SF-539                              | 1.68                     | 3.42       | 6.95                   | MCF7                       | 3.01                     | >100       | >100                   |
| SNB-19                              | 3.07                     | 17.8       | 99.2                   | MDA-MB-                    | 1.93                     | 4.79       | 23.2                   |
| SNB-75                              | 1.50                     | 4.54       | 35.4                   | 231/ATCC                   |                          |            |                        |
| U251                                | 1.36                     | 2.92       | 6.28                   | HS 578T                    | 1.93                     | 7.08       | >100                   |
| <b>Рак простати</b>                 |                          |            |                        | BT-549                     | 2.94                     | 11.6       | 53.2                   |

|        |      |      |      |            |      |      |      |
|--------|------|------|------|------------|------|------|------|
| PC-3   | 2.01 | 7.48 | >100 | T-47D      | 1.69 | 4.15 | 26.8 |
| DU-145 | 2.76 | >100 | >100 | MDA-MB-468 | 1.84 | 4.68 | 21.3 |

Таблиця 3.49

**Селективність дії сполуки 3.27b на окремі види ракових захворювань  
на рівні GI<sub>50</sub>**

| Сполука      | Параметр         | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------|------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|              |                  | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.27b</b> | GI <sub>50</sub> | 18.73    | 1.943 | 2.077 | 2.127 | 2.506 | 1.630 | 1.509 | 2.385 | 2.223 |
|              | SI               | 0.208    | 2.009 | 1.879 | 1.835 | 1.557 | 2.394 | 2.586 | 1.636 | 1.756 |
|              | TGI              | 83.93    | 17.02 | 45.36 | 9.825 | 21.10 | 5.211 | 3.659 | 53.74 | 22.05 |
|              | SI               | 0.347    | 1.710 | 0.642 | 2.962 | 1.379 | 5.584 | 7.953 | 0.541 | 1.320 |
|              | LC <sub>50</sub> | 85.83    | 61.75 | 74.71 | 46.46 | 44.94 | 39.68 | 10.39 | 100   | 54.08 |
|              | SI               | 0.670    | 0.932 | 0.770 | 1.238 | 1.280 | 1.450 | 5.538 | 0.575 | 1.064 |

Таблиця 3.50

**Порівняння протипухлинної дії сполуки 3.27b з 5-фторурацилом (5-FU),  
цисплатином та куркуміном**

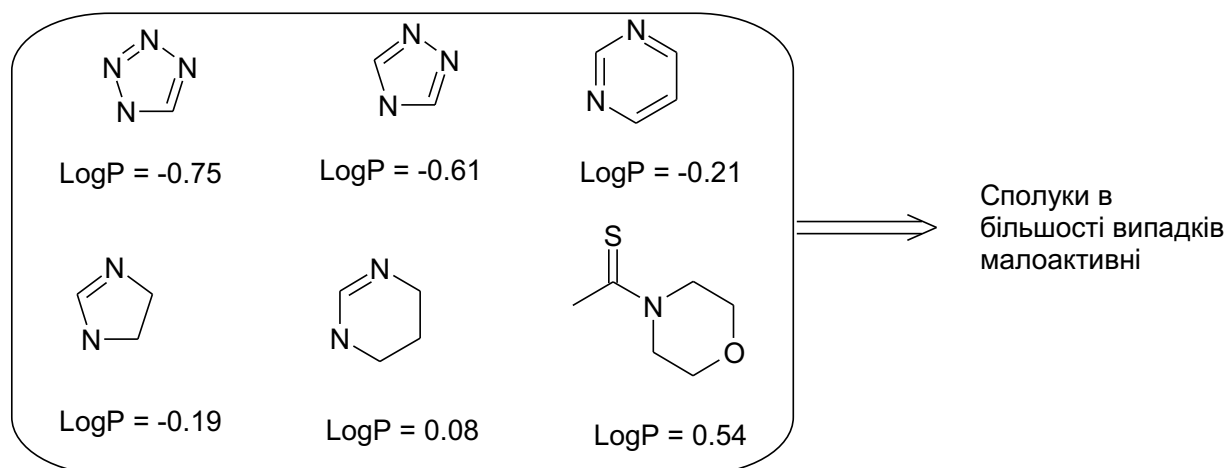
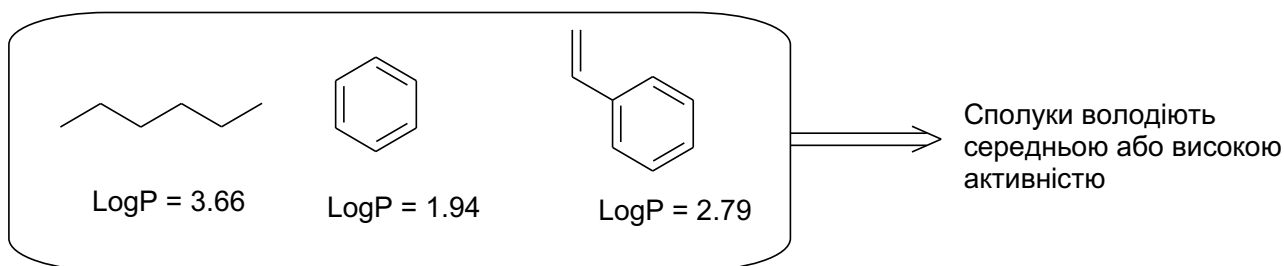
| Сполука      | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|              | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.27b</b> | 18.73    | 1.943 | 2.077 | 2.127 | 2.506 | 1.630 | 1.509 | 2.385 | 2.223 | 3.903  |
| 5-FU         | 15.1     | >100  | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин    | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін     | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

### 3.6 SAR аналіз протипухлинної активності сполук 3.1–3.27

Аналізуючи одержані результати в контексті кореляції «структура – протипухлинна активність», можна зробити ряд наступних висновків.

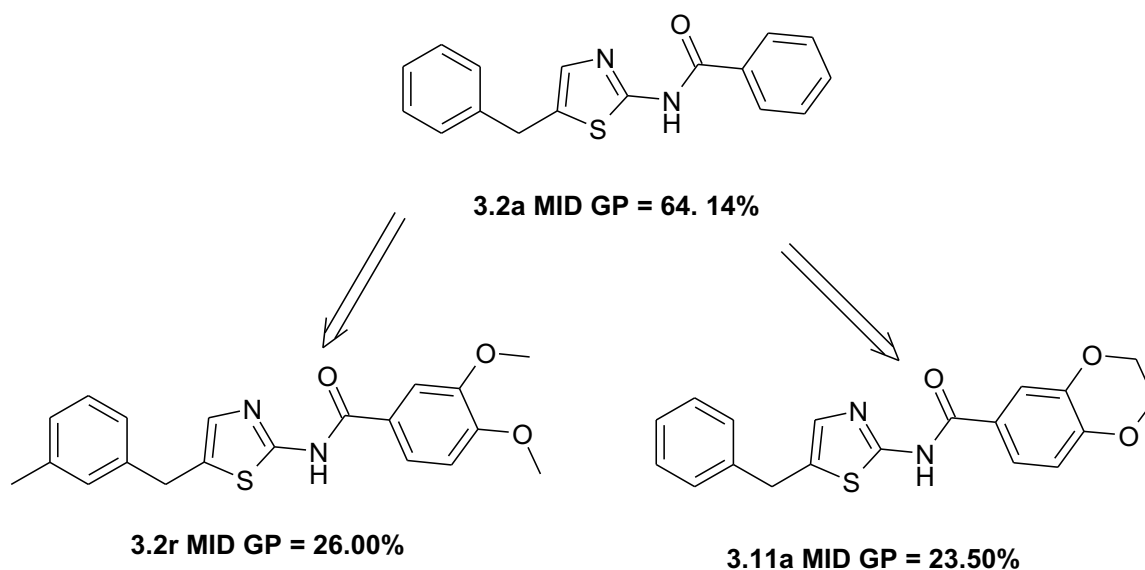
- Чітко відстежується залежність між протипухлинним ефектом та ліпофільністю амідного фрагменту. Сполуки, які містять ліпофільне аренове ядро чи довгий алкільний радикал, володіють, як правило, високою активністю. Натомість, якщо у них наявний гідрофільний фрагмент, спостерігається часткова (сполуки **3.18d**, **3.19f-h**) або у більшості випадків повна (сполуки **3.17**, **3.23**, **3.25**, **3.26**) втрата активності.



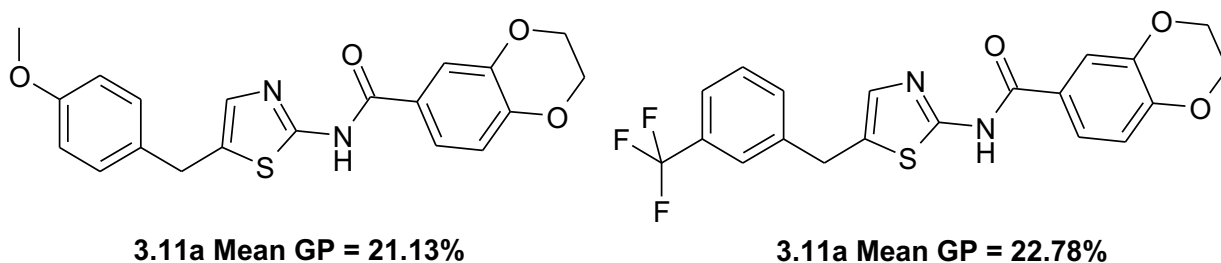


Аналогічні залежності були зафіксовані і для 2-алкіламідопохідних 4-ізотіюціанатометилтіазолу [152].

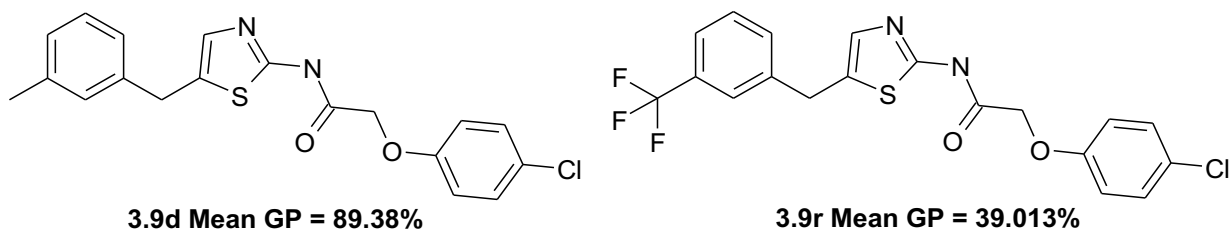
- Наявність Оксигену як акцептора водневого зв'язку в амідному фрагменті є важливою для вияву протипухлинного ефекту. Його положення відносно амідної групи немає визначального впливу.



- Замісник у бензильному фрагменті у більшості випадків виразного впливу на протипухлинну активність не має. Зокрема, у випадку сполук **3.11** висока активність спостерігалася як для донорних замісників так і для акцепторних.



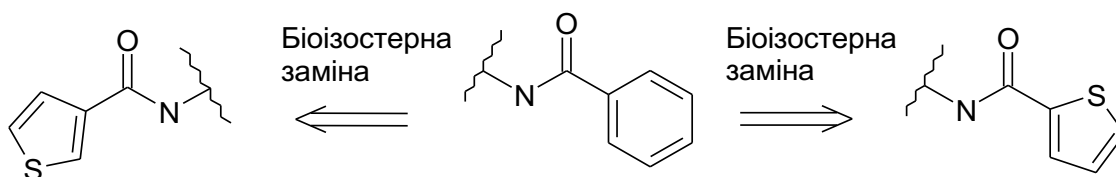
В той же час для сполук **3.9** значно краща активність мала місце у випадку акцепторних замісників.



Також однозначно можна констатувати, що введення в бензольний фрагмент 2,3-дихлорного замісника приводить до повної втрати активності практично до всього спектру ліній клітин злоякісних пухлин. В той же час 2-Cl і 3-Cl заміщені сполуки проявляли активність.

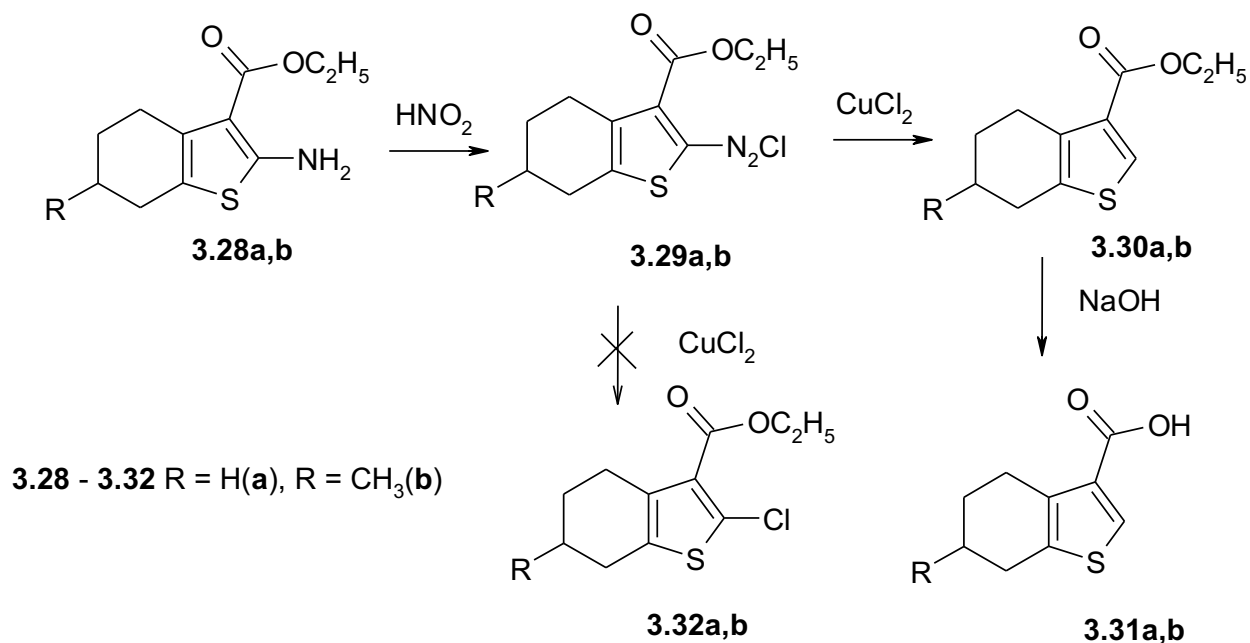
### 3.7 Синтез та біологічна активність амідів кислот тіофенового ряду

У розділі 3.1 було показано, що аміді заміщених бензойних кислот володіють значним протипухлинним потенціалом. Для подальшого пошуку нових високоактивних речовин нами залучена стратегія біоізостерних замін, зокрема заміна бензольного фрагменту на тіофеновий в амідах

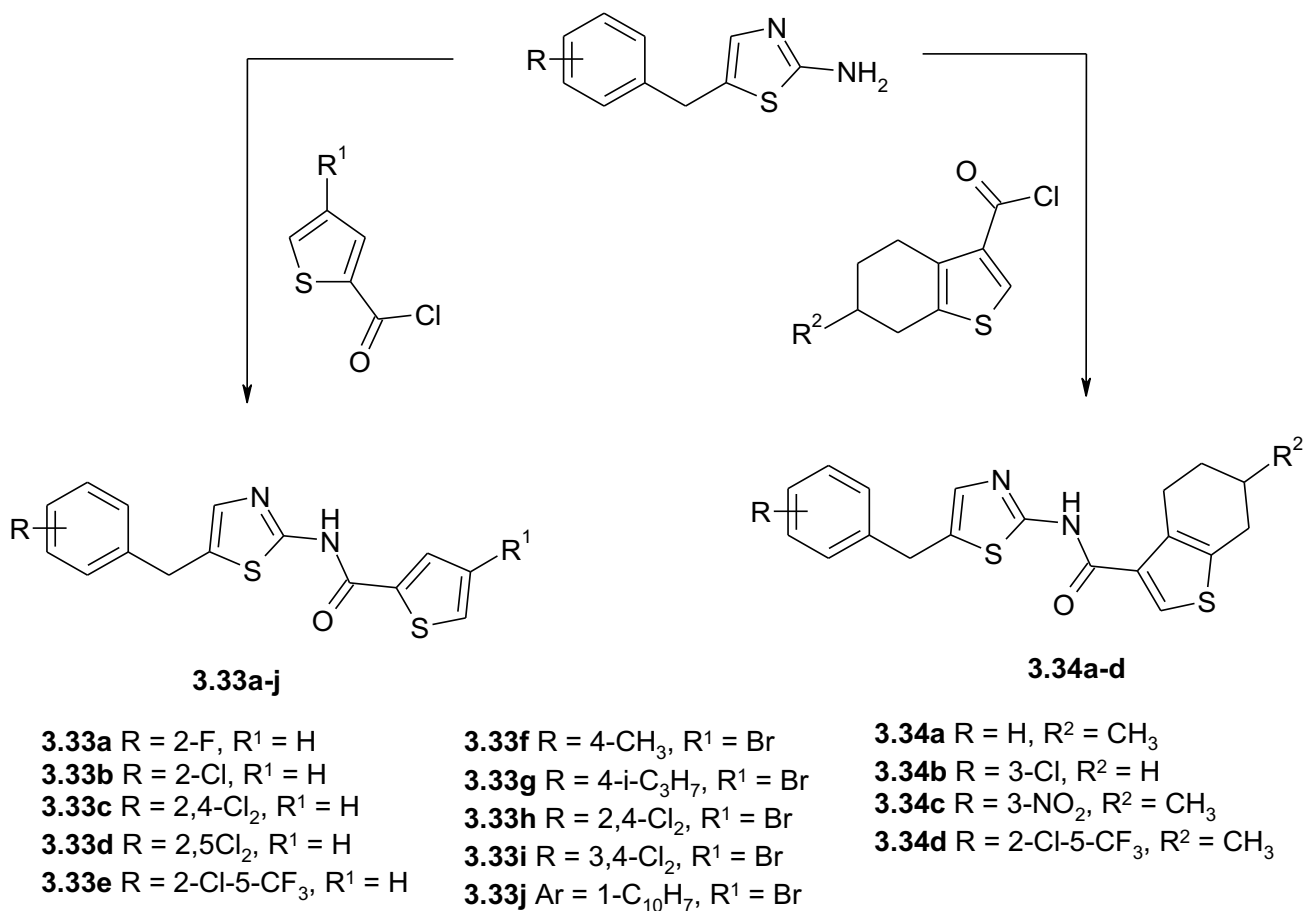


Слід зазначити, що тiazоліламиди тiофенкарбонових кислот володіють широким спектром біологічної активності. Повiдомлялось про протигрибкову [153], антиплазмодну [154, 155], протитуберкульозну [156], протівірусну [157] дію. Вони є лігандами A3 ресептор [158], JAK протеїн [159] та ran-Src кiназ [160], фосфатази PTP1B [161]. Окремо слід відзначити протипухлинну дію цих сполук, яка описана у роботах [11, 162 – 164].

Для безпосереднього отримання сполук зазначеного типу було використано хлорангiдриди тiофен-2-карбонової і 4-бромтiофен-2-карбонової кислоти, а також 4,5,6,7-тетрагiдробензо[b]тiофен-3- та 6-метил-4,5,6,7-тетрагiдробензо[b]тiофен-3-карбонових кислот. Кислоти **3.31a,b** отримували дедіазонуванням аміну Гевальда. Слід зазначити, що дана взаємодія відбувається в умовах реакції Зандмеєра [165]. Проте утворення класичного продукту хлордедіазонування не спостерігається. Всі спроби варіювання умов проведення цієї реакції з метою отримання відповідної 2-хлорзаміщеного естеру **3.32** були неуспішними. Нами також досліджувалась можливість здійснення бромдедіазонування. У цьому випадку також не вдалося досягнути успіху. Діазосіль виявилась сильним окисником і спостерігалось інтенсивне виділення бром.



Ацилювання проводили як описано вище в середовищі діоксану в присутності триетиламіну. Отримані амідні речовини білого кольору, розчинні в ДМФА, ДМСО, при нагріванні у спиртах, оцтовій кислоті, ДМФА. Їхні характеристики наведено у табл. 3.51.

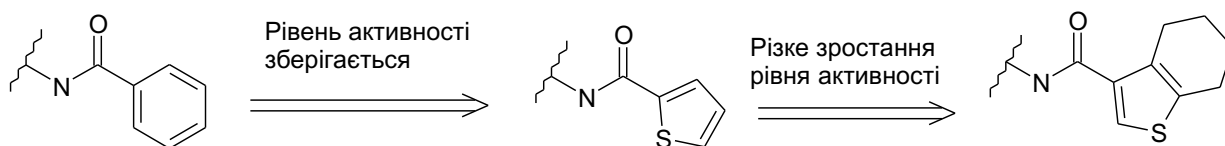


Таблиця 3.51

## Характеристики амідів 3.33a-і та 3.34a-d

| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | Т <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.33a</b> | 8.72        | 20.02 | 8.80         | 20.14 | 141-143              | 84       | 0              | 3                   | 1   | 4.10   | 318.40 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 319            |
| <b>3.33b</b> | 8.32        | 19.24 | 8.37         | 19.15 | 158-160              | 74       | 0              | 3                   | 1   | 4.61   | 334.85 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 335            |
| <b>3.33c</b> | 7.66        | 17.44 | 7.59         | 17.37 | 168-170              | 73       | 1              | 3                   | 1   | 5.26   | 369.30 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 369            |
| <b>3.33d</b> | 7.55        | 17.42 | 7.59         | 17.37 | 170-172              | 81       | 1              | 3                   | 1   | 5.26   | 369.30 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 369            |
| <b>3.33e</b> | 7.02        | 16.05 | 6.95         | 15.92 | 158-160              | 80       | 1              | 3                   | 1   | 5.48   | 402.85 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 403            |
| <b>3.33f</b> | 7.30        | 16.21 | 7.12         | 16.30 | 188-190              | 70       | 1              | 3                   | 1   | 5.17   | 393.33 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 393            |
| <b>3.33g</b> | 6.73        | 15.34 | 6.65         | 15.22 | 190-192              | 70       | 1              | 3                   | 1   | 6.23   | 421.38 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 421            |
| <b>3.33h</b> | 6.32        | 14.44 | 6.25         | 14.31 | 205-206              | 83       | 1              | 3                   | 1   | 6.00   | 448.19 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 448            |
| <b>3.33i</b> | 6.36        | 14.45 | 6.25         | 14.31 | 210-211              | 80       | 1              | 3                   | 1   | 6.00   | 448.19 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 448            |
| <b>3.33j</b> | 6.58        | 14.83 | 6.52         | 14.94 | 199-200              | 69       | 1              | 3                   | 1   | 5.88   | 429.36 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 429            |
| <b>3.34a</b> | 7.54        | 17.11 | 7.60         | 17.40 | 227-228              | 79       | 1              | 3                   | 1   | 5.32   | 368.53 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 369            |
| <b>3.34b</b> | 7.11        | 16.31 | 7.20         | 16.49 | 269-270              | 69       | 1              | 3                   | 1   | 5.50   | 388.94 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 389            |
| <b>3.34c</b> | 10.01       | 15.62 | 10.16        | 15.51 | 251-252              | 77       | 1              | 6                   | 1   | 5.26   | 413.52 | 5                 | 87.81 | 78.71 | 414            |
| <b>3.34d</b> | 5.84        | 13.53 | 5.95         | 13.62 | 228-229              | 68       | 1              | 3                   | 1   | 6.82   | 470.97 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 471            |

Для всіх сполук **3.33a-j** та **3.34a-d** було досліджено протипухлинну активність. Її результати наведено у табл. 3.52. Можна констатувати, що аміді тіофен-2-карбонової кислоти **3.33a-e** проявляють середній рівень активності ( $GP = 50.07 - 76.18\%$ ). Введення бром у 4-положення тіофенкарбонової кислоти суттєво вплинуло на активність тільки у випадку сполуки **3.33g**. Вона приблизно в 2 і більше разів була активніша за решту тестованих сполуки **3.33**. Також слід констатувати значну втрату активності при заміні арильного радикалу на 1-нафтильний (сполука **3.33j**). Найбільш чутливою до амідів **3.33** виявилась лінія MDA-MB-435 меланоми. Багато сполук діяли на неї цитотоксично. Також цитотоксичний ефект спостерігався у сполуки **3.33c** щодо лінії SR лейкемії ( $GP = -5.59\%$ ) і **3.33g** щодо ліній HL-60(TB) лейкемії ( $GP = -24.02\%$ ), NCI-H522 недрібноклітинного раку легень ( $GI = -1.16\%$ ), SNB-75 раку ЦНС ( $GP = -3.65\%$ ), RXF 393 раку нирок ( $GP = -5.08\%$ ) та MDA-MB-468 раку молочної залози ( $GP = -4.52\%$ ). Аміді кислот **3.31** проявили значний протипухлинний ефект. Для сполук **3.34a-c** середнє значення  $GP$  становило  $19.51 - 23.75\%$ . Тільки у випадку дизаміщеного похідного **3.34d** спостерігалася суттєва втрата активності ( $GP = 61.54\%$ ). Як і у випадку сполук **3.33a-h**, аміді **3.34a-c** проявили високу активність щодо лінії MDA-MB-435 меланоми. Також значна активність спостерігалася відносно лінії NCI-H522 недрібноклітинного раку легень, OVCAR-3 раку яєчників та інших. Загалом можна констатувати наступну тенденцію:



Сполуки **3.33c**, **3.33g**, **3.34a-c** були відібрані для тестування на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M). Результати цих досліджень наведено у табл. 3.53–3.55. Серед названих сполук найкращу активність проявив амід **3.34a** зі значенням  $MG-MID = 0.622 \mu M$ . Найчутливішими до цієї сполуки виявились лінії NCI-H522 недрібноклітинного раку легень ( $GI_{50} = 0.228 \mu M$ ) та MDA-MB-435 меланоми ( $GI_{50} = 0.260 \mu M$ ). Сполука **3.34c** проявила селективність щодо лейкемії ( $SI = 4.793$ ) та раку простати ( $SI = 4.181$ ).

Таблиця 3.52

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації  $10^{-5}$  М на 60 лініях ракових клітин

| Сполука      | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 2                                        | 3                                          | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.33a</b> | 76.18                                    | 6.66 – 106.14                              | K-562 (Лейкемія) 31.91; SR (Лейкемія) 6.66%; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 36.16; MDA-MB-435 (Меланома) 27.56; САКІ-1 (рак нирок) 47.37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>3.33b</b> | 66.05                                    | 3.49 – 95.84                               | K-562 (Лейкемія) 16.92; SR (Лейкемія) 20.35; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 32.05; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 29.33; MDA-MB-435 (Меланома) 3.49                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3.33c</b> | 51.42                                    | -29.41 – 85.57                             | HL-60(TB) (Лейкемія) 29.35; K-562 (Лейкемія) 10.18; <b>SR (Лейкемія) -5.59</b> ; A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легенів) 30.03; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легенів) 23.81; НСТ-116 (Епітеліальний рак кишківника) 31.80; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 32.85; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 12.26; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 30.34; SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) 24.94; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -29.41</b> ; MCF7 (Рак молочної залози) 36.37; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 4.08 |
| <b>3.33d</b> | 55.81                                    | 4.20 – 80.99                               | SR (Лейкемія) 22.93; НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 23.46; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 24.27; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 31.21; MDA-MB-435 (Меланома) 4.20; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 17.99                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3.33e</b> | 50.07                                    | -0.71 – 83.86                              | K-562 (лейкемія) 10.71; SR (лейкемія) 16.08; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 18.61 НСТ-15 (Епітеліальний рак кишківника) 21.89; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 18.61; MDA-MB-435 (Меланома) 1.23; <b>MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -0.71</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>3.33f</b> | 53.26                                    | -16.47 – 94.17                             | HL-60(TB) (Лейкемія) 8.08; K-562 (Лейкемія) 15.02; SR (Лейкемія) 18.23<br>HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 16.32; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -16.47</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| 1            | 2     | 3              | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|-------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.33g</b> | 26.75 | -66.89 – 64.03 | <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -24.02; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -1.16; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 7.43; SNB-75 (Рак ЦНС) -3.65; MDA-MB-435 (Меланома) -66.89; SK-MEL-5 (Меланома) 10.11; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 6.80; RXF 393 (Рак нирок) -5.08; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -4.52</b>                                                                                                                                            |
| <b>3.33h</b> | 78.17 | 22.46 – 102.38 | K-562 (Лейкемія) 35.47; SR (Лейкемія) 34.25; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 38.24; MDA-MB-435 (Меланома) 22.46; MCF7 (Рак молочної залози) 44.09; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 41.95                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.33i</b> | 65.92 | 19.87 – 107.97 | K-562 (Лейкемія) 36.97; SR (Лейкемія) 28.55; LOX IMVI (Меланома) 22.7; UACC-62 (Меланома) 23.10; SAKI-1 (Рак нирок) 34.00; MCF7 (Рак молочної залози) 19.87; T-47D (Рак молочної залози) 34.10; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 31.68                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>3.33j</b> | 93.64 | 11.90 – 118.73 | SR (Лейкемія) 11.90; MCF7 (Рак молочної залози) 48.46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.34a</b> | 21.58 | -43.81 – 53.25 | <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -28.37; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) -10.22; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) -19.39; MDA-MB-435 (Меланома) -23.78; OVCAR-3 (рак яєчників) -43.81; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) -25.49; RXF 393 (Рак нирки) -10.40</b>                                                                                                                                                                               |
| <b>3.34b</b> | 19.51 | -65.70 – 80.16 | <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -41.28; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -8.55; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) -26.67; SNB-75 (Рак ЦНС) -12.63; MDA-MB-435 (Меланома) -65.70; OVCAR-3 (Рак яєчників) -20.34; A498 (Рак нирок) -3.73; RXF 393 (Рак нирок) -9.17</b>                                                                                                                                                                   |
| <b>3.34c</b> | 23.75 | -42.02 – 60.73 | NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 2.96; 16.80; HL-60(TB) (Лейкемія) -26.27; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 11.18; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 2.96; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 10.80; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 14.92; F-539 (Рак ЦНС) -7.87; SNB-75 (Рак ЦНС) -14.62; M14 (Меланома) 6.98; MDA-MB-435 (Меланома) -42.02; OVCAR-3 (Рак яєчників) 1.09; A498 (Рак нирок) 10.74; RXF 393 (Рак нирок) -24.10 |
| <b>3.34d</b> | 61.54 | 10.65 – 111.06 | K-562 (Лейкемія) 23.40; SR (Лейкемія) 23.59; MDA-MB-435 (Меланома) 10.65; UACC-62 435 (Меланома) 42.72; MCF7 (Рак молочної залози) 30.30; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 19.58                                                                                                                                                                                                                                                                            |



Таблиця 3.53

Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3.33с, 3.33g, 3.34а-с на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)

| Лінія клітин раку                                                       | Протиракова активність <i>in vitro</i> |       |                  |       |                  |       |                  |       |                  |       |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|                                                                         | 3.33с                                  |       | 3.33g            |       | 3.34а            |       | 3.34b            |       | 3.34с            |       |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                       | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   |
| 1                                                                       | 2                                      | 3     | 4                | 5     | 6                | 7     | 8                | 9     | 10               | 11    |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                        |       |                  |       |                  |       |                  |       |                  |       |
| CCRF-CEM                                                                | 4.31                                   | > 100 | 4.08             | > 100 | 0.368            | > 100 | 0.857            | > 100 | 3.68             | > 100 |
| HL-60 (TB)                                                              | 3.64                                   | 20.4  | 3.60             | > 100 | 0.404            | > 100 | 0.299            | 3.71  | 2.24             | 5.10  |
| K-562                                                                   | 2.59                                   | > 100 | 0.436            | > 100 | 0.310            | > 100 | 0.364            | > 100 | 3.84             | > 100 |
| MOLT-4                                                                  | 5.33                                   | > 100 | 7.59             | > 100 | 0.631            | > 100 | 1.00             | > 100 | 5.72             | > 100 |
| RPMI-8226                                                               | 4.25                                   | > 100 | 3.60             | > 100 | 0.565            | > 100 | 4.44             | > 100 | 4.23             | > 100 |
| SR                                                                      | 1.95                                   | > 100 | -                | -     | 0.260            | > 100 | -                | -     | 2.51             | > 100 |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                        |       |                  |       |                  |       |                  |       |                  |       |
| A549/ATCC                                                               | 3.25                                   | 23.3  | 3.65             | > 100 | Ce0.562          | > 100 | 0.735            | > 100 | 3.94             | > 100 |
| EKVX                                                                    | -                                      | -     | 4.00             | > 100 | 1.71             | > 100 | 4.70             | > 100 | 45.0             | > 100 |
| HOP-62                                                                  | 6.11                                   | 34.8  | 3.05             | 29.2  | 0.466            | > 100 | 3.56             | > 100 | 5.57             | > 100 |
| HOP-92                                                                  | 4.19                                   | 24.5  | 5.51             | 87.5  | 5.01             | > 100 | 3.98             | > 100 | 34.3             | > 100 |
| NCI-H226                                                                | 15.4                                   | > 100 | 5.68             | > 100 | 0.713            | 22.6  | 3.13             | > 100 | 59.3             | > 100 |
| NCI-H23                                                                 | 10.2                                   | > 100 | 3.45             | > 100 | 0.587            | > 100 | 2.22             | > 100 | 28.0             | > 100 |
| NCI-H322M                                                               | 7.20                                   | 53.1  | 7.17             | > 100 | 0.726            | > 100 | 3.26             | > 100 | 7.50             | > 100 |
| NCI-H460                                                                | 3.32                                   | 13.3  | 3.30             | > 100 | 0.383            | 12.2  | 0.751            | > 100 | 3.32             | > 100 |
| NCI-H522                                                                | 3.24                                   | 13.1  | 1.49             | 5.76  | 0.228            | 1.20  | 0.460            | 3.19  | 51.1             | > 100 |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                        |       |                  |       |                  |       |                  |       |                  |       |
| SF-268                                                                  | 9.26                                   | 55.2  | 5.89             | > 100 | 0.792            | > 100 | 1.85             | > 100 | > 100            | > 100 |
| SF-295                                                                  | 4.26                                   | 29.3  | 2.00             | 19.6  | 0.277            | 1.39  | 0.393            | 7.13  | 3.89             | > 100 |
| SF-539                                                                  | 4.58                                   | 18.5  | 2.04             | 5.64  | 0.351            | 2.82  | 0.868            | 4.60  | 5.13             | > 100 |
| SNB-19                                                                  | 13.5                                   | 77.5  | 5.02             | > 100 | 0.716            | > 100 | 0.940            | > 100 | > 100            | > 100 |
| SNB-75                                                                  | 5.17                                   | 29.6  | 1.05             | 7.76  | 0.358            | 38.3  | 1.04             | 6.82  | 2.66             | > 100 |
| U251                                                                    | 3.70                                   | 20.3  | 3.42             | > 100 | 0.450            | > 100 | 0.516            | > 100 | 4.88             | > 100 |

Таблиця 3.53 (продовження)

| 1                                                         | 2    | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    |
|-----------------------------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b> |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>COLO 205</b>                                           | 3.93 | 19.5  | 2.92  | 15.0  | 0.364 | 2.03  | 2.06  | 21.8  | 4.46  | > 100 |
| <b>HCC-2998</b>                                           | 28.8 | > 100 | 3.65  | > 100 | 0.893 | 3.72  | 1.94  | 8.38  | 9.46  | > 100 |
| <b>HCT-116</b>                                            | 4.25 | 28.6  | 2.98  | > 100 | 0.482 | > 100 | 0.469 | > 100 | 3.36  | > 100 |
| <b>HCT-15</b>                                             | 3.07 | > 100 | 0.789 | > 100 | 0.419 | > 100 | 0.479 | > 100 | 3.56  | > 100 |
| <b>HT29</b>                                               | 3.43 | 13.0  | 4.50  | > 100 | 0.325 | > 100 | 0.428 | > 100 | 3.49  | > 100 |
| <b>KM12</b>                                               | 2.97 | 15.7  | 2.12  | > 100 | 0.339 | > 100 | 0.660 | > 100 | 4.53  | > 100 |
| <b>SW-620</b>                                             | 3.40 | 55.8  | 2.98  | > 100 | 0.386 | > 100 | 0.531 | > 100 | 3.39  | > 100 |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                         |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>LOX IMVI</b>                                           | 5.86 | > 100 | 5.35  | > 100 | 0.464 | > 100 | 0.572 | > 100 | 6.80  | > 100 |
| <b>MALME-3M</b>                                           | 10.5 | 30.3  | 3.44  | > 100 | 0.496 | > 100 | 0.738 | > 100 | 5.38  | > 100 |
| <b>M14</b>                                                | 5.08 | 74.8  | 2.44  | > 100 | 0.355 | > 100 | 0.385 | 4.08  | 3.68  | > 100 |
| <b>MDA-MB-435</b>                                         | 1.45 | 4.79  | 0.355 | 2.16  | 0.130 | 0.428 | 0.260 | 0.906 | 1.62  | 4.32  |
| <b>SK-MEL-2</b>                                           | 3.69 | 13.1  | 7.43  | 64.4  | 0.382 | 19.6  | 1.68  | > 100 | > 100 | > 100 |
| <b>SK-MEL-28</b>                                          | 6.76 | > 100 | 5.41  | > 100 | 2.85  | > 100 | 4.82  | > 100 | 37.2  | > 100 |
| <b>SK-MEL-5</b>                                           | 3.72 | 17.2  | 1.90  | > 100 | 0.278 | -     | 0.820 | > 100 | 3.69  | > 100 |
| <b>UACC-257</b>                                           | 10.5 | 49.6  | 7.60  | > 100 | 0.608 | > 100 | 49.7  | > 100 | 7.41  | > 100 |
| <b>UACC-62</b>                                            | 3.90 | 34.2  | 1.38  | > 100 | 0.464 | > 100 | 0.572 | > 100 | 9.45  | > 100 |
| <b>Рак яєчників (<i>Ovarian Cancer</i>)</b>               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>IGROV1</b>                                             | 9.32 | > 100 | 3.70  | > 100 | 1.13  | > 100 | 1.82  | > 100 | 9.21  | > 100 |
| <b>OVCAR-3</b>                                            | 4.19 | 13.7  | 2.75  | > 100 | 0.256 | 0.654 | 0.371 | 1.66  | 3.40  | > 100 |
| <b>OVCAR-4</b>                                            | 13.2 | 54.7  | 4.65  | > 100 | 2.00  | > 100 | 3.63  | > 100 | 3.71  | > 100 |
| <b>OVCAR-5</b>                                            | 20.7 | > 100 | 4.95  | > 100 | -     | -     | 3.16  | > 100 | 5.88  | > 100 |
| <b>OVCAR-8</b>                                            | 7.58 | 59.8  | 4.40  | > 100 | 0.695 | > 100 | 1.93  | > 100 | 27.3  | > 100 |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                                        | 3.85 | 27.0  | 1.73  | 5.31  | 0.283 | 0.997 | 0.439 | 5.77  | 29.4  | > 100 |
| <b>SK-OV-3</b>                                            | 7.82 | 49.9  | 6.06  | 95.8  | 0.400 | 11.2  | 1.75  | > 100 | > 100 | > 100 |

Таблиця 3.53 (продовження)

| 1                                                 | 2    | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    |
|---------------------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>Рак простати (<i>Prostate Cancer</i>)</b>      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>PC-3</b>                                       | 5.01 | > 100 | 2.23  | > 100 | 0.530 | > 100 | 3.04  | > 100 | 4.58  | > 100 |
| <b>DU-145</b>                                     | 10.1 | 46.7  | 3.67  | > 100 | 0.502 | 22.4  | 1.43  | > 100 | 3.91  | > 100 |
| <b>Рак нирок (<i>Renal Cancer</i>)</b>            |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>786-0</b>                                      | 10.7 | 41.5  | 4.55  | > 100 | 0.490 | > 100 | 1.22  | > 100 | 5.95  | > 100 |
| <b>A498</b>                                       | 2.38 | 17.3  | 0.242 | 4.67  | 0.281 | 9.62  | 2.20  | > 100 | 1.36  | 6.25  |
| <b>ACHN</b>                                       | 7.78 | 42.5  | 4.64  | > 100 | -     | -     | 0.876 | > 100 | 3.47  | > 100 |
| <b>CAKI-1</b>                                     | 3.91 | 30.8  | 1.16  | > 100 | 0.425 | > 100 | 0.615 | > 100 | 3.68  | > 100 |
| <b>RXF 393</b>                                    | 10.3 | 41.3  | 1.75  | 5.97  | 0.238 | 0.691 | 1.54  | 6.00  | 9.58  | > 100 |
| <b>SN12C</b>                                      | 5.21 | > 100 | 4.21  | > 100 | 0.845 | > 100 | 5.11  | > 100 | 5.26  | > 100 |
| <b>TK-10</b>                                      | 6.56 | 23.9  | 2.72  | 19.4  | 1.47  | > 100 | 7.71  | > 100 | > 100 | > 100 |
| <b>UO-31</b>                                      | 6.37 | 53.5  | 3.80  | > 100 | 0.423 | > 100 | 1.50  | > 100 | 4.52  | > 100 |
| <b>Рак молочної залози (<i>Breast Cancer</i>)</b> |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>MCF7</b>                                       | 3.58 | > 100 | 1.60  | > 100 | 0.482 | > 100 | 0.447 | > 100 | 3.16  | > 100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                            | 8.03 | 45.4  | 3.09  | 19.4  | 0.885 | > 100 | 0.791 | 67.3  | 21.2  | > 100 |
| <b>HS 578T</b>                                    | 5.24 | 47.4  | 2.48  | 58.2  | 0.393 | > 100 | 3.05  | > 100 | 5.32  | > 100 |
| <b>BT-549</b>                                     | 13.6 | 50.9  | 3.81  | > 100 | 0.668 | > 100 | 2.60  | > 100 | > 100 | > 100 |
| <b>T-47D</b>                                      | 3.90 | 37.5  | 4.27  | > 100 | 0.396 | > 100 | 2.22  | > 100 | 5.82  | > 100 |
| <b>MDA-MB-468</b>                                 | 3.36 | 20.9  | 1.30  | 8.67  | 0.237 | 0.747 | 1.41  | 7.01  | 1.74  | > 100 |

Таблиця 3.54

**Селективність дії сполук 3.33с, 3.33g, 3.34а-с на окремі види ракових захворювань на рівні GI<sub>50</sub>**

| Сполука      | Параметр         | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------|------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|              |                  | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.33с</b> | GI <sub>50</sub> | 3.678    | 6.614 | 7.121 | 6.745 | 5.718 | 9.523 | 6.651 | 7.555 | 6.285 |
|              | SI               | 1.809    | 1.006 | 0.934 | 0.987 | 1.164 | 0.699 | 1.000 | 0.881 | 1.059 |
| <b>3.33g</b> | GI <sub>50</sub> | 3.861    | 4.144 | 2.848 | 3.237 | 3.923 | 4.034 | 2.884 | 2.950 | 2.758 |
|              | SI               | 0.882    | 0.821 | 1.195 | 1.052 | 0.868 | 0.844 | 1.180 | 1.154 | 1.234 |
| <b>3.34а</b> | GI <sub>50</sub> | 0.423    | 1.154 | 0.458 | 0.491 | 0.655 | 0.794 | 0.596 | 0.516 | 0.510 |
|              | SI               | 1.470    | 0.539 | 1.358 | 1.267 | 0.950 | 0.783 | 1.044 | 1.205 | 1.219 |
| <b>3.34b</b> | GI <sub>50</sub> | 1.392    | 2.533 | 0.938 | 0.935 | 6.594 | 1.871 | 2.596 | 2.235 | 1.753 |
|              | SI               | 1.664    | 0.914 | 2.469 | 2.477 | 0.351 | 1.238 | 0.892 | 1.036 | 1.321 |
| <b>3.34с</b> | GI <sub>50</sub> | 3.703    | 26.45 | 4.607 | 36.09 | 19.47 | 25.56 | 16.73 | 4.245 | 22.87 |
|              | SI               | 4.793    | 0.671 | 3.853 | 0.492 | 0.912 | 0.694 | 1.061 | 4.181 | 0.776 |

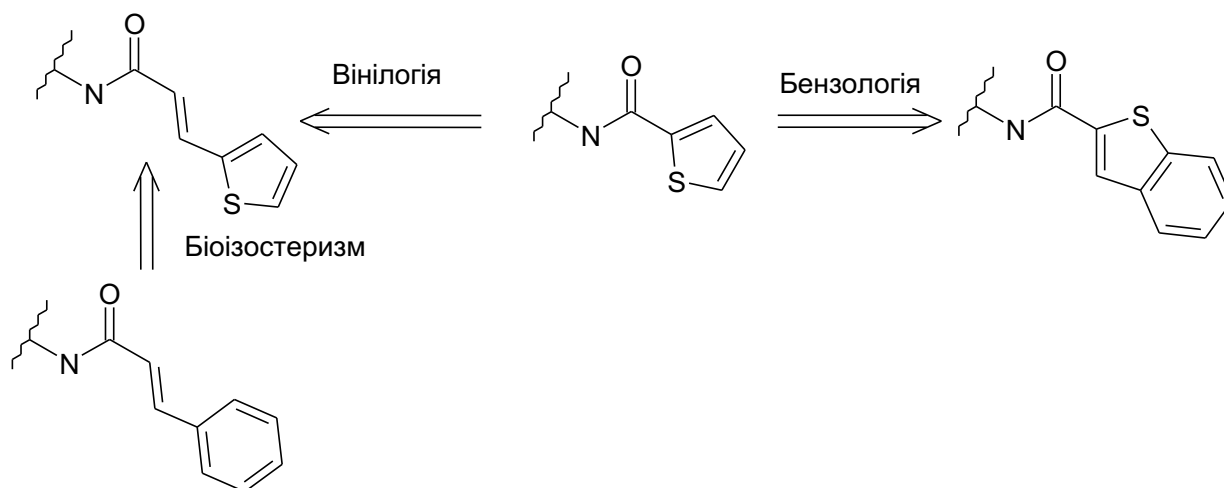
\* Л – лейкомія, НКРЛ – недрібноклітинний рак легень, ЕПК – епітеліальний рак кишківника, РЦНС – рак ЦНС, М – меланома, РЯ – рак яєчників, РН – рак нирки, РП – рак простати, РМЗ – рак молочної залози.

Таблиця 3.55

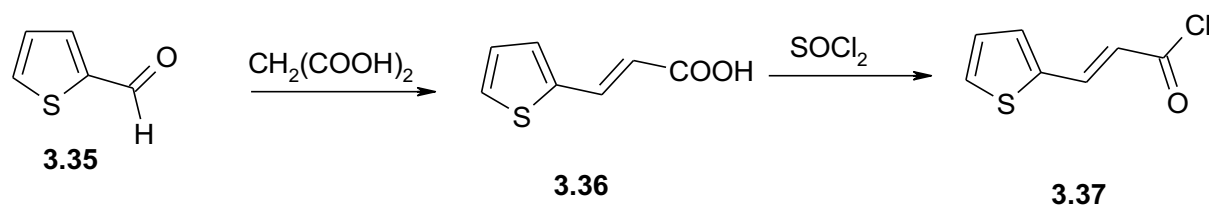
**Порівняння протипухлинної дії сполуки 3.33с, 3.33g, 3.34а-с з 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном**

| Сполука      | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|              | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.33с</b> | 3.678    | 6.614 | 7.121 | 6.745 | 5.718 | 9.523 | 6.651 | 7.555 | 6.285 | 6.654  |
| <b>3.33g</b> | 3.861    | 4.144 | 2.848 | 3.237 | 3.923 | 4.034 | 2.884 | 2.950 | 2.758 | 3.404  |
| <b>3.34а</b> | 0.423    | 1.154 | 0.458 | 0.491 | 0.655 | 0.794 | 0.596 | 0.516 | 0.510 | 0.622  |
| <b>3.34b</b> | 1.392    | 2.533 | 0.938 | 0.935 | 6.594 | 1.871 | 2.596 | 2.235 | 1.753 | 2.316  |
| <b>3.34с</b> | 3.703    | 26.45 | 4.607 | 36.09 | 19.47 | 25.56 | 16.73 | 4.245 | 22.87 | 17.75  |
| 5-FU         | 15.1     | > 100 | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин    | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін     | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

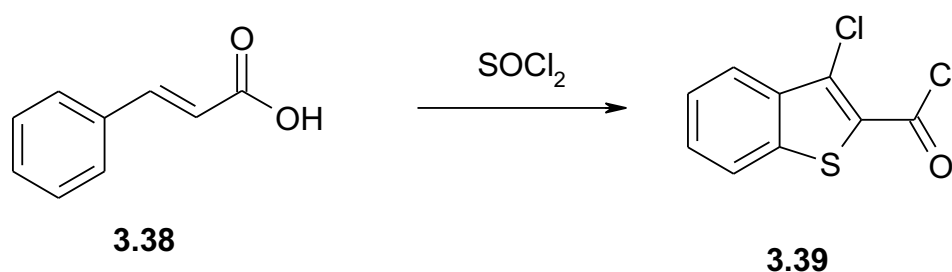
Подальший пошук біологічно активних речовин здійснювався із залученням принципу вінілогії, біоізоостеризму та бензології.



Зокрема, амід 3-тієніл-2-ілакрилової кислоти є вінілогами амідів тіофен-2-карбонової кислоти і одночасно біоізостерами амідів коричної кислоти. Для їх отримання нами здійснено синтез хлорангідриду 3-тієніл-2-ілакрилової кислоти. На першому етапі тіофен-2-карбальдегід конденсували з маленовою кислотою. Реакцію проводили в піридині у присутності триетиламіну. Хлорангідрид **3.37** отримували класичним методом – дією на кислоту **3.36** хлористого тіонілу в бензолі.

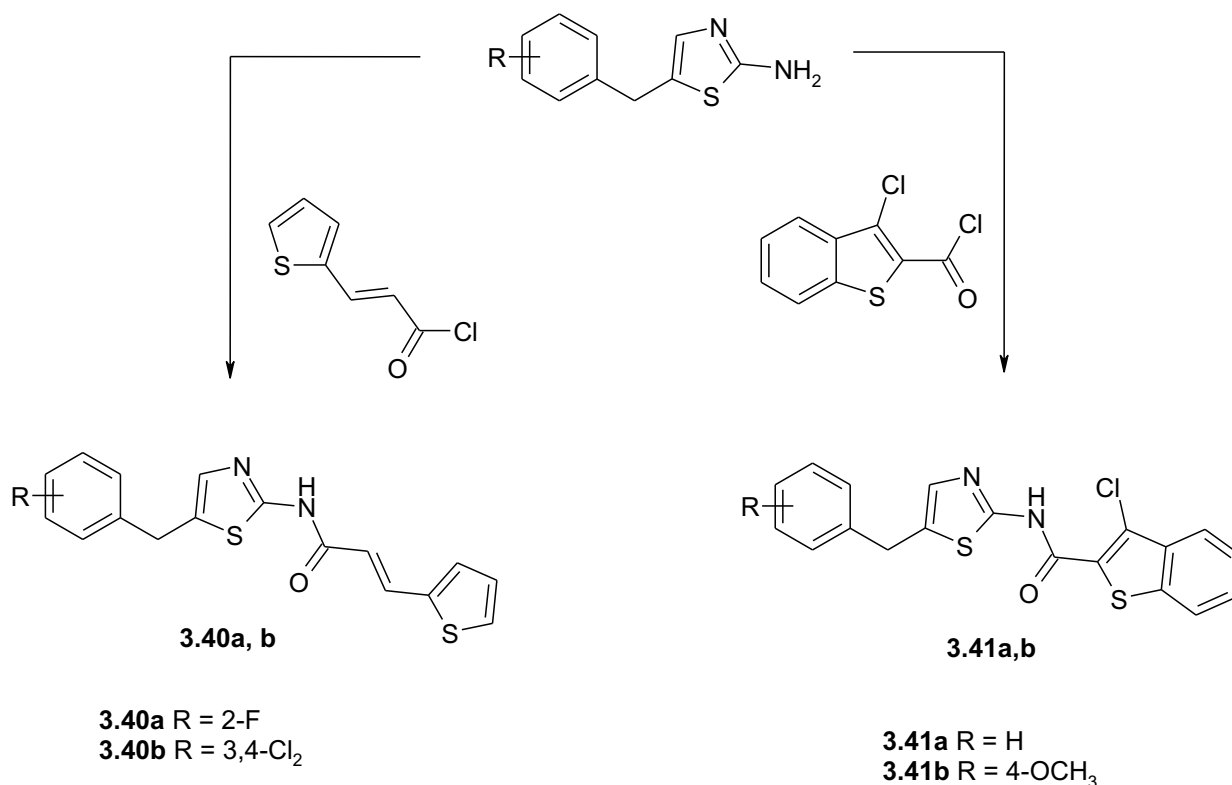


Для отримання сполук **3.41** нами був синтезований хлорангідрид 3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти. Його отримували взаємодією надлишку хлористого тіонілу з коричною кислотою при 130 °С.

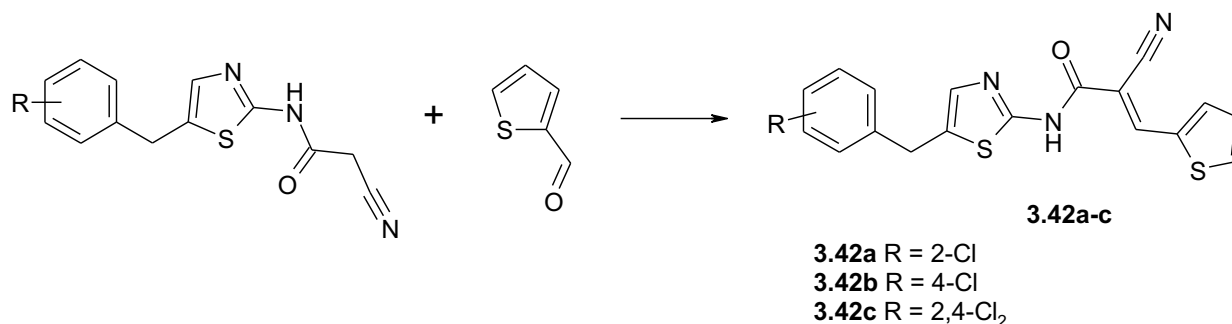


Ацилювання з використанням хлорангідриду **3.37** здійснювали за звичних умов – в середовищі діоксану при кімнатній температурі. В той же час хлорангідрид **3.39** виявився значно менш активним, для здійснення

ацилювання за його участю потрібно було реакційну суміш нагрівати протягом 20 – 30 хвилин.



Нами також здійснено синтез амідів 2-ціан-3-тіофен-2-ілакрилової кислоти **3.42a-c** за наступною схемою:



Виходи амідів **3.42a-c** становили 84-92%. Характеристики сполук **3.40** – **3.42** наведено у табл. 3.56, а дані протипухлинної активності – у табл. 3.57–3.60. Як показали дослідження, амід **3.40a, b** та **3.41a, b** володіють високим рівнем протипухлинного ефекту (Mean GP = 22.31 – 34.51%). Сполуки **3.40a** та **3.41a, b** були відібрані для другого етапу біологічних досліджень. Найбільш активними були сполуки **3.41a, b**. Для них mean GI = 1.249 і 1.169, що переважає препарати порівняння. Натомість активність сполуки **3.40a** є значно нижчою (mean GI = 17.76).

Таблиця 3.56

## Характеристики сполук 3.40 – 3.42

| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід,<br>% | К-ть<br>відхи<br>лень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|-------------|-----------------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |             |                       | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTB</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.40a</b> | 8.06        | 18.73 | 8.13         | 18.62 | 225–226              | 91          | 0                     | 3                   | 1   | 4.56   | 344.44 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 345            |
| <b>3.40b</b> | 7.15        | 16.01 | 7.09         | 16.22 | 247–248              | 87          | 1                     | 3                   | 1   | 5.72   | 395.34 | 5                 | 41.99 | 94.51 | 395            |
| <b>3.41a</b> | 7.21        | 16.72 | 7.28         | 16.66 | 223–224              | 76          | 1                     | 3                   | 1   | 5.89   | 384.91 | 4                 | 41.99 | 94.51 | 385            |
| <b>3.41b</b> | 6.69        | 15.31 | 6.75         | 15.45 | 232–233              | 74          | 1                     | 4                   | 1   | 5.95   | 414.94 | 5                 | 51.22 | 91.33 | 415            |
| <b>3.42a</b> | 10.96       | 16.74 | 10.89        | 16.62 | 250–251              | 84          | 0                     | 4                   | 1   | 4.79   | 385.90 | 5                 | 65.78 | 86.31 | 386            |
| <b>3.42b</b> | 10.76       | 16.53 | 10.89        | 16.62 | > 260                | 91          | 0                     | 4                   | 1   | 4.84   | 385.90 | 5                 | 65.78 | 86.31 | 386            |
| <b>3.42c</b> | 10.08       | 15.19 | 10.00        | 15.26 | > 260                | 92          | 1                     | 4                   | 1   | 5.45   | 420.35 | 5                 | 65.78 | 86.31 | 420            |

Таблиця 3.57

**Цитотоксичність синтезованих сполук 3.40 – 3.42 у концентрації  $10^{-5}$  М на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.40a</b> | 22.31                                    | -40.25 – 58.62                             | CCRF-CEM (Лейкемія) 14.43; <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -40.25</b> ; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 8.61; SF-295 (Рак ЦНС) 9.52 <b>SF-539 (Рак ЦНС) -4.04</b> ; <b>SNB-75 (Рак ЦНС) -7.95</b> ; <b>M14 (Меланома) -3.15</b> ; MDA-MB-435 (Меланома) -64.40; SK-MEL-5 (Меланома) 6.05; OVCAR-3 3 (Рак яєчників)-6.37; <b>=RXF 393 (Рак нирок) -32.39</b> ; DU-145 (Рак простати) 11.41; <b>MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -13.78</b>                                                                                                                                          |
| <b>3.40b</b> | 34.51                                    | -23.20 – 90.84                             | HL-60(TB) (Лейкемія) 13.99; SR (Лейкемія) 32.67; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 28.92; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 24.17; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 21.99; LOX IMVI (Меланома) 23.27; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -23.20</b> ; UACC-62 (Меланома) 17.60; CAKI-1 (Рак нирок) 23.82;                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.41a</b> | 25.31                                    | -65.22 – 76.73                             | CCRF-CEM (Лейкемія) 18.80; <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -9.41</b> ; SR (Лейкемія) 16.01; <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -2.01</b> ; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 16.79; 12.33; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 12.50; <b>SF-539 (Рак ЦНС) -1.43</b> ; <b>SNB-75 (Рак ЦНС) -1.11</b> ; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -65.22</b> ; SK-MEL-5(Меланома) 3.74; UACC-62 (Меланома) 12.14; <b>OVCAR-3 (Рак яєчників) -30.60</b> ; A498 (Рак нирок) 15.06; <b>RXF 393 (Рак нирок) -5.07</b> ; MCF7 (Рак молочної залози) 14.40; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 7.07 |
| <b>3.41b</b> | 25.75                                    | -50.29 – 79.77                             | <b>HL-60(TB) (Лейкемія) -50.29</b> ; K-562 (Лейкемія) 7.00; SR (Лейкемія) 9.94; <b>NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) -14.23</b> ; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) 10.23; HT29 8.15; <b>SF-539 (Рак ЦНС) -19.37</b> ; <b>SNB-75 (Рак ЦНС) 9.60</b> ; MDA-MB-435 (Меланома) -39.06; <b>OVCAR-3 (Рак яєчників) -8.48</b> ;                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3.42a</b> | 85.14                                    | 35.60 – 111.02                             | UACC-62 (Меланома) 35.60; CAKI-1 (Рак нирок) 47.98                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.42b</b> | 89.66                                    | 48.82 – 117.48                             | MDA-MB-435 (Меланома) 48.82; UACC-62 (Меланома) 52.82                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3.42c</b> | 95.26                                    | 65.49 – 123.82                             | DA-MB-435 (Меланома) 65.49; UO-31 (Рак нирок) 79.37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



Таблиця 3.58

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3.40a та 3.41a, b на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

| Лінія клітин раку                                                       | Протиракова активність <i>in vitro</i> , $\mu$ M |       |                  |       |                  |       |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|                                                                         | 3.40a                                            |       | 3.41a            |       | 3.41b            |       |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                                 | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                                  |       |                  |       |                  |       |
| CCRF-CEM                                                                | 3.68                                             | > 100 | 0.464            | > 100 | 0.357            | > 100 |
| HL-60 (TB)                                                              | 2.24                                             | 5.10  | 0.279            | 0.769 | 0.225            | 0.509 |
| K-562                                                                   | 3.84                                             | > 100 | 0.388            | > 100 | 0.302            | > 100 |
| MOLT-4                                                                  | 5.72                                             | > 100 | 0.471            | > 100 | 0.424            | > 100 |
| RPMI-8226                                                               | 4.23                                             | > 100 | 0.918            | > 100 | 0.402            | 18.2  |
| SR                                                                      | 2.51                                             | > 100 | 0.350            | > 100 | 0.300            | > 100 |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                                  |       |                  |       |                  |       |
| A549/ATCC                                                               | 3.94                                             | > 100 | 0.997            | > 100 | 0.627            | > 100 |
| EKVX                                                                    | 45.0                                             | > 100 | 1.04             | > 100 | 0.504            | > 100 |
| HOP-62                                                                  | 5.57                                             | > 100 | 0.747            | 39.0  | 0.548            | > 100 |
| HOP-92                                                                  | 34.3                                             | > 100 | 1.97             | 45.5  | 4.13             | > 100 |
| NCI-H226                                                                | 59.3                                             | > 100 | 7.25             | > 100 | 5.59             | > 100 |
| NCI-H23                                                                 | 28.0                                             | > 100 | 1.91             | > 100 | 0.556            | > 100 |
| NCI-H322M                                                               | 7.50                                             | > 100 | 3.75             | > 100 | 0.622            | > 100 |
| NCI-H460                                                                | 3.32                                             | > 100 | 0.569            | 13.0  | 0.354            | > 100 |
| NCI-H522                                                                | 51.1                                             | > 100 | 0.751            | 19.6  | 0.324            | > 100 |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                                  |       |                  |       |                  |       |
| SF-268                                                                  | > 100                                            | > 100 | 0.945            | > 100 | 0.934            | > 100 |
| SF-295                                                                  | 3.89                                             | > 100 | 1.11             | 22.4  | 0.448            | > 100 |
| SF-539                                                                  | 5.13                                             | > 100 | 0.466            | 4.33  | 0.228            | 0.674 |
| SNB-19                                                                  | > 100                                            | > 100 | 0.761            | 55.9  | 0.435            | > 100 |
| SNB-75                                                                  | 2.66                                             | > 100 | 0.214            | 15.5  | 0.200            | > 100 |
| U251                                                                    | 4.88                                             | > 100 | 0.593            | 28.1  | 0.396            | > 100 |
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b>               |                                                  |       |                  |       |                  |       |
| COLO 205                                                                | 4.46                                             | > 100 | 2.16             | > 100 | 0.391            | 13.3  |
| HCC-2998                                                                | 9.46                                             | > 100 | 0.559            | 12.4  | 0.495            | > 100 |
| HCT-116                                                                 | 3.36                                             | > 100 | 0.427            | > 100 | 0.406            | > 100 |
| HCT-15                                                                  | 3.56                                             | > 100 | 0.0228           | > 100 | 0.377            | > 100 |
| HT29                                                                    | 3.49                                             | > 100 | 0.474            | > 100 | 0.370            | > 100 |
| KM12                                                                    | 4.53                                             | > 100 | 0.0793           | 18.5  | 0.374            | > 100 |
| SW-620                                                                  | 3.39                                             | > 100 | 0.438            | > 100 | 0.398            | > 100 |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                                       |                                                  |       |                  |       |                  |       |
| LOX IMVI                                                                | 6.80                                             | > 100 | 2.06             | > 100 | 3.62             | > 100 |
| MALME-3M                                                                | 5.38                                             | > 100 | 0.748            | 25.9  | 0.746            | > 100 |
| M14                                                                     | 3.68                                             | > 100 | 0.444            | 58.9  | 0.269            | –     |
| MDA-MB-435                                                              | 1.62                                             | 4.32  | 0.241            | 0.755 | 0.156            | –     |
| SK-MEL-2                                                                | > 100                                            | > 100 | 0.546            | > 100 | 0.775            | > 100 |
| SK-MEL-28                                                               | 37.2                                             | > 100 | 1.77             | > 100 | 3.84             | > 100 |

|                                            |       |       |        |       |       |       |
|--------------------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| <b>SK-MEL-5</b>                            | 3.69  | > 100 | 0.114  | 1.93  | 0.340 | 2.18  |
| <b>UACC-257</b>                            | 7.41  | > 100 | 2.23   | > 100 | 30.6  | > 100 |
| <b>UACC-62</b>                             | 9.45  | > 100 | 0.105  | 14.5  | 0.387 | > 100 |
| <b>Рак яєчників (Ovarian Cancer)</b>       |       |       |        |       |       |       |
| <b>IGROV1</b>                              | 9.21  | > 100 | 0.847  | 70.5  | 0.514 | > 100 |
| <b>OVCAR-3</b>                             | 3.40  | > 100 | 0.516  | 15.6  | 0.241 | –     |
| <b>OVCAR-4</b>                             | 3.71  | > 100 | 4.23   | 87.9  | 5.59  | > 100 |
| <b>OVCAR-5</b>                             | 5.88  | > 100 | 3.20   | 74.1  | 0.579 | > 100 |
| <b>OVCAR-8</b>                             | 27.3  | > 100 | 2.48   | > 100 | 0.507 | > 100 |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                         | 29.4  | > 100 | 0.586  | 57.5  | 0.350 | > 100 |
| <b>SK-OV-3</b>                             | > 100 | > 100 | 2.77   | 93.7  | 0.619 | > 100 |
| <b>Рак простати (Prostate Cancer)</b>      |       |       |        |       |       |       |
| <b>PC-3</b>                                | 4.58  | > 100 | 1.13   | > 100 | 0.418 | > 100 |
| <b>DU-145</b>                              | 3.91  | > 100 | 2.57   | 46.4  | 0.357 | > 100 |
| <b>Рак нирок (Renal Cancer)</b>            |       |       |        |       |       |       |
| <b>786-0</b>                               | 5.95  | > 100 | 0.803  | 53.1  | 0.619 | > 100 |
| <b>A498</b>                                | 1.36  | 6.25  | 0.286  | 5.59  | 0.222 | 12.7  |
| <b>ACHN</b>                                | 3.47  | > 100 | 0.491  | 50.4  | 0.743 | > 100 |
| <b>CAKI-1</b>                              | 3.68  | > 100 | 0.548  | 26.6  | 0.456 | > 100 |
| <b>RXF 393</b>                             | 9.58  | > 100 | 0.694  | 15.4  | 0.242 | –     |
| <b>SN12C</b>                               | 5.26  | > 100 | 0.888  | > 100 | 0.547 | > 100 |
| <b>TK-10</b>                               | > 100 | > 100 | 5.46   | 80.3  | 3.33  | > 100 |
| <b>UO-31</b>                               | 4.52  | > 100 | 1.55   | > 100 | 0.776 | > 100 |
| <b>Рак молочної залози (Breast Cancer)</b> |       |       |        |       |       |       |
| <b>MCF7</b>                                | 3.16  | > 100 | 0.0401 | > 100 | 0.357 | > 100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                     | 21.2  | > 100 | 1.53   | 16.8  | 0.409 | –     |
| <b>HS 578T</b>                             | 5.32  | > 100 | 0.414  | 20.7  | 0.295 | > 100 |
| <b>BT-549</b>                              | > 100 | > 100 | 3.64   | 60.5  | 2.80  | > 100 |
| <b>T-47D</b>                               | 5.82  | > 100 | 0.0453 | > 100 | 0.312 | > 100 |
| <b>MDA-MB-468</b>                          | 1.74  | > 100 | 1.40   | 19.6  | 1.17  | –     |

Таблиця 3.59

**Селективність дії сполук 3.40a та 3.41a, b на окремі види ракових захворювань на рівні GI<sub>50</sub>**

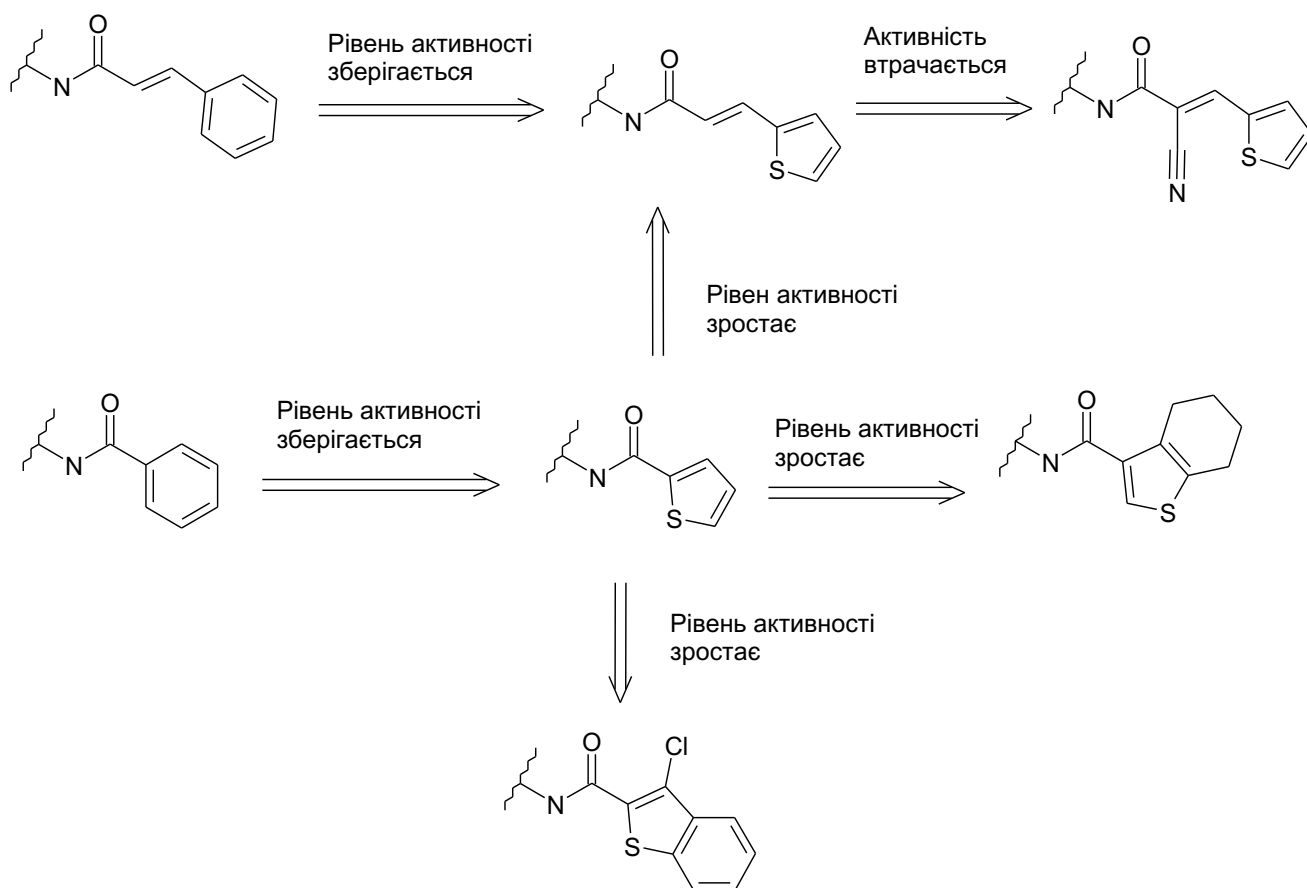
| Сполука      | Параметр         | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------|------------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|              |                  | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>3.40a</b> | GI <sub>50</sub> | 3.703    | 26.48 | 4.607 | 36.09 | 19.47 | 25.56 | 16.73 | 4.245 | 22.87 |
|              | SI               | 4.796    | 0.671 | 3.855 | 0.492 | 0.912 | 0.695 | 1.062 | 4.184 | 0.777 |
| <b>3.41a</b> | GI <sub>50</sub> | 0.478    | 2.109 | 0.594 | 0.682 | 0.918 | 2.090 | 1.340 | 1.850 | 1.178 |
|              | SI               | 2.613    | 0.592 | 2.103 | 1.831 | 1.361 | 0.598 | 0.932 | 0.675 | 1.060 |
| <b>3.41b</b> | GI <sub>50</sub> | 0.335    | 1.473 | 0.401 | 0.440 | 4.526 | 1.200 | 0.867 | 0.388 | 0.891 |
|              | SI               | 3.490    | 0.794 | 2.915 | 2.657 | 0.258 | 0.974 | 1.348 | 3.013 | 1.312 |

Таблиця 3.60

**Порівняння протипухлинної дії сполук 3.40a та 3.41a, b  
з 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном**

| Сполука      | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|--------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|              | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>3.40a</b> | 3.703    | 26.48 | 4.607 | 36.09 | 19.47 | 25.56 | 16.73 | 4.245 | 22.87 | 17.76  |
| <b>3.41a</b> | 0.478    | 2.109 | 0.594 | 0.682 | 0.918 | 2.090 | 1.340 | 1.850 | 1.178 | 1.249  |
| <b>3.41b</b> | 0.335    | 1.473 | 0.401 | 0.440 | 4.526 | 1.200 | 0.867 | 0.388 | 0.891 | 1.169  |
| 5-FU         | 15.1     | >100  | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин    | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін     | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

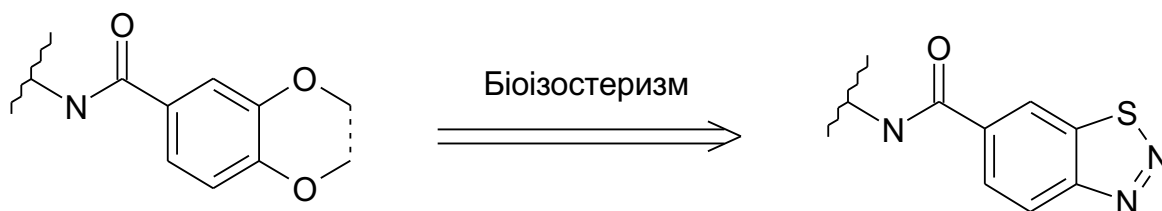
Загалом можна констатувати наступні тенденції:



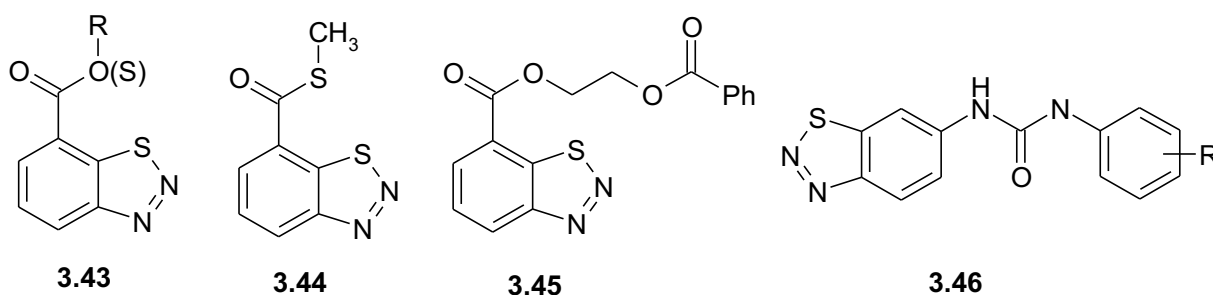
Зокрема, при заміні бензольного ядра на тіофенове рівень активності зберігається. Зростання активності спостерігається у випадку сполук, що містять бензотіофенове чи тетрагідробензотіофенове ядро. Введення в цінамільний фрагмент ціаногрупи приводить до втрати протипухлинної активності.

### 3.8 Синтез та біологічна активність амідів 1,2,3-бензотіадіазол-7-карбонової кислоти

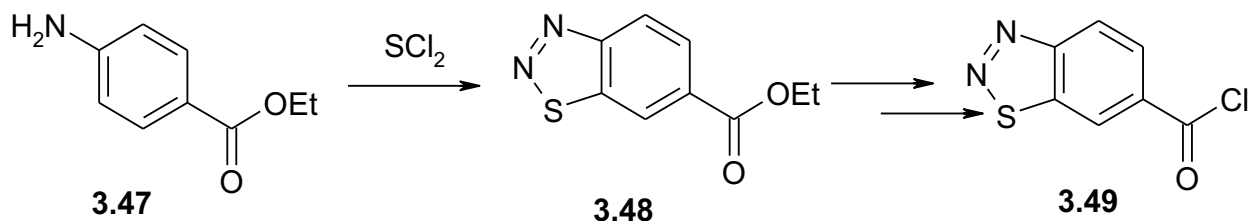
Серед сполук, описаних вище, найактивнішими виявились амід 3,4-диметокси- та бензодіоксан-6-карбонових кислот **3.2r** та **3.11a-e** відповідно. Вони послуговували прототипами для подальшої оптимізації. У цьому випадку також використано принцип біоізостеризму – здійснено заміну 3,4-диалкоксибензойного циклу на бензотіадіазольний.



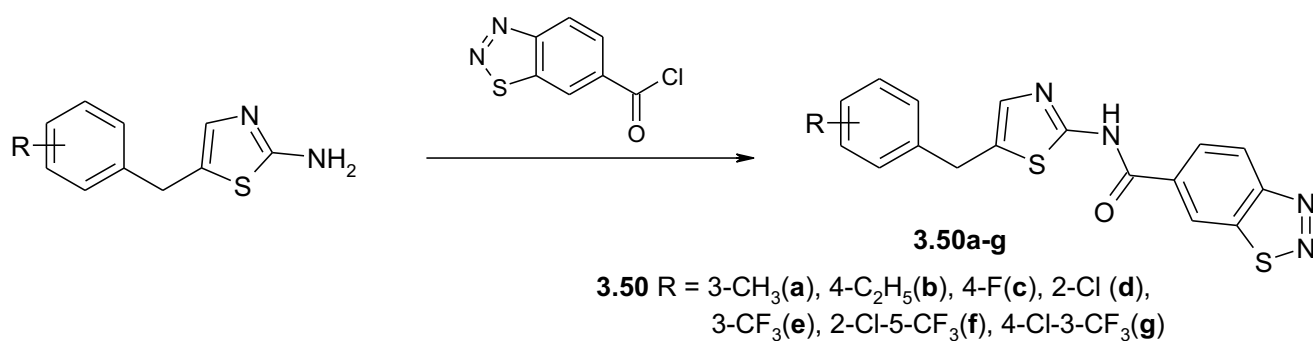
Слід зазначити, похідні 1,2,3-бензотіадіазол-7-карбонової кислоти відомі як біологічно активні речовини. Зокрема, естери 1,2,3-бензотіадіазол-7-карбонової кислоти, такі як **3.43** здатні викликати біохімічний каскад реакцій, що призводить до імунізації рослини. «Віон» **3.44** став першим комерційним продуктом з цим новим механізмом дії. Інше похідне – сполука **3.45** демонструє здатність до ефективного пригнічення росту ракових клітин [167, 168]. Нещодавно також було показано, що [1,2,3]тіадіазол-6-іл)-3-(арил)сечовини **3.46** є інгібіторами eIF2 $\alpha$  кіназ і відповідно можуть бути використані як протипухлинні агенти [169, 170].



Хлорангідрид бензтіадіазоліл-6-карбонової кислоти отримували з етилового естеру *para*-амінобензойної кислоти, який спочатку дією  $\text{SCl}_2$  був перетворений в естер **3.47**. Гідролізом цього естеру з наступною дією хлористого тіонілу було отримано цільовий хлорангідрид.



Ацилювання здійснювали класичним способом. Очистку синтезованих сполук здійснювали шляхом перекристалізації з ДМФА. Отримані амідні високоплавкі сполуки, добре розчинні в гарячих ДМСО, ДМФА та погано розчинні в більшості інших органічних розчинників. Їхні характеристики наведено у табл. 3.61.



Для синтезованих сполук **3.50a-g** досліджено протипухлинну активність. Її результати наведено у табл. 3.62. Вони проявили помірну дію. Найактивнішою виявилась сполука **3.50e**. Вона була відібрана для поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M). Його дані подано у табл. 3.63. Найчутливішою до цієї сполуки виявилась лінія UACC-62 меланоми зі значенням  $GI_{50} = 0.289 \mu\text{M}$ . Також висока активність спостерігалася у випадку ліній K-562 Лейкемії ( $GI_{50} = 0.421 \mu\text{M}$ ), HCC-2998 Епітеліального раку кишківника ( $GI_{50} = 0.344 \mu\text{M}$ ), та LOX IMVI Меланоми ( $GI_{50} = 0.557 \mu\text{M}$ ).

Таблиця 3.61

## Характеристики сполук 3.50a-g

| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.50a</b> | 15.34       | 17.41 | 15.29        | 17.50 | 210-212              | 78       | 0              | 5                   | 1   | 4.58   | 366.47 | 4                 | 67.77 | 85.62 | 367            |
| <b>3.50b</b> | 14.83       | 16.70 | 14.72        | 16.85 | 220-221              | 83       | 1              | 5                   | 1   | 5.07   | 380.50 | 5                 | 67.77 | 85.62 | 382            |
| <b>3.50c</b> | 15.19       | 17.22 | 15.12        | 17.31 | 119-120              | 85       | 0              | 5                   | 1   | 4.32   | 370.43 | 4                 | 67.77 | 85.62 | 371            |
| <b>3.50d</b> | 14.39       | 16.49 | 14.48        | 16.58 | 203-204              | 79       | 0              | 5                   | 1   | 4.78   | 386.89 | 4                 | 67.77 | 85.62 | 387            |
| <b>3.50e</b> | 13.28       | 15.31 | 13.33        | 15.25 | 179-180              | 90       | 1              | 5                   | 1   | 5.03   | 420.44 | 5                 | 67.77 | 85.62 | 421            |
| <b>3.50f</b> | 12.21       | 14.01 | 12.32        | 14.10 | 191-192              | 76       | 1              | 5                   | 1   | 5.66   | 454.89 | 5                 | 67.77 | 85.62 | 455            |
| <b>3.50g</b> | 12.24       | 14.05 | 12.32        | 14.10 | 203-204              | 79       | 1              | 5                   | 1   | 5.66   | 454.89 | 5                 | 67.77 | 85.62 | 455            |

Таблиця 3.62

**Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Середня<br>мітотична<br>активність<br>60 ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична<br>активність, GP, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.50a</b> | 86.61                                             | 34.65 – 113.76                                      | K-562 (Лейкемія) 39.36; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 68.55; LOX IMVI (Меланома) 34.65; UACC-62 (Меланома) 35.32; ACHN (Рак нирок) 70.31; PC-3 (Рак простати) 66.08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3.50b</b> | 93.83                                             | 30.00 – 146.33                                      | K-562 Leukemia 64.79; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 65.61; MDA-MB-435 (Меланома) 30.00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>3.50c</b> | 91.33                                             | 19.99 – 133.64                                      | KM12 (Епітеліальний рак кишківника) (58.66); LOX IMVI (Меланома) (50.42); UACC-62 (Меланома) (19.99);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>3.50d</b> | 85.01                                             | 39.17 – 114.23                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 71.73; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 68.27; LOX (Меланома) IMVI 54.79; UACC-62 (Меланома) 39.17; SKI-1 63.00; PC-3 (Рак простати) 59.35;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3.50e</b> | 43.14                                             | 9.65 – 96.53                                        | K-562 (Лейкемія) 33.72; 34.12; NCI-33.78 SF-295 (Рак ЦНС) 10.17; SK-MEL-5 (Меланома) 29.90; UACC-257 (Меланома) 27.79; UACC-62 (Меланома) 9.65; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 29.91                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>3.50f</b> | 64.55                                             | 34.68 – 96.68                                       | K-562 (Лейкемія) 38.94; RPMI-8226 (Лейкемія) 38.68; MALME-3M (Меланома) 48.47; M14 (Меланома) 54.75; MDA-MB-435 (Меланома) 66.88; SK-MEL-5 (Меланома) 34.68; UACC-62 (Меланома) 43.47; T-47D (Рак молочної залози) 37.83;                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3.50g</b> | 46.20                                             | 6.95 – 90.80                                        | 42.53; K-562 (Лейкемія) 24.71; MOLT-4 (Лейкемія) 30.87; RPMI-8226 (Лейкемія) 40.83; A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легень) 40.70; EKVX (Недрібноклітинний рак легень) 39.37; NCI-SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) 44.30; SF-295 (Рак ЦНС) 20.00; SF-539 (Рак ЦНС) 5.13; LOX IMVI (Меланома) 29.30; M14 (Меланома) 32.16; MDA-MB-435 (Меланома) 22.56; UACC-62 (Меланома) 6.95; PC-3 (Рак простати) 38.27; MCF7 (Рак молочної залози) 20.37; T-47D (Рак молочної залози) 24.84; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 26.31 |

Таблиця 3.63

**Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3.50e на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)**

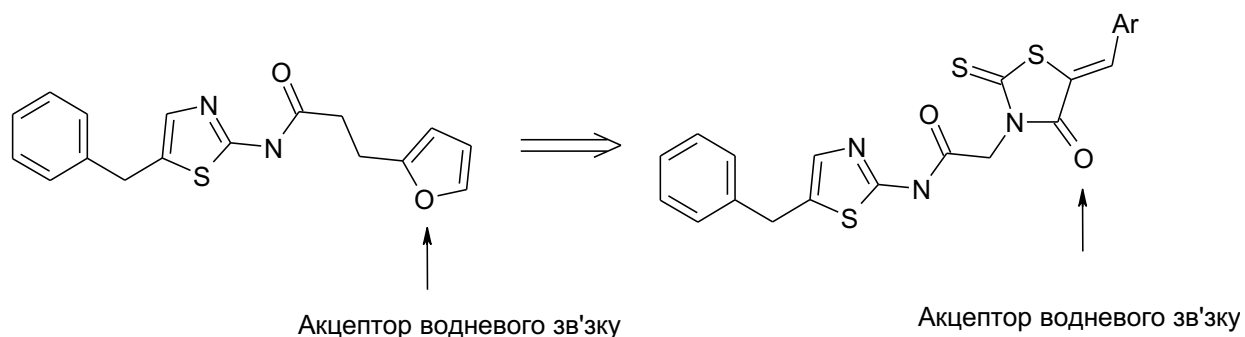
| Хвороба                              | Лінія клітин раку | GI <sub>50</sub> , μM | TGI μM | Хвороба                    | Лінія клітин раку | GI <sub>50</sub> , μM | TGI μM |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|--------|----------------------------|-------------------|-----------------------|--------|
| <b>Лейкемія</b>                      | CCRF-CEM          | 4.35                  | >100   | <b>Меланома</b>            | LOX IMVI          | 0.557                 | >100   |
|                                      | HL-60(TB)         | 24.5                  | >100   |                            | MALME-3M          | 3.37                  | 80.0   |
|                                      | K-562             | 0.421                 | >100   |                            | M14               | >100                  | >100   |
|                                      | MOLT-4            | .                     | >100   |                            | MDA-MB-435        | 0.502                 | >100   |
|                                      | RPMI-8226         | 1.50                  | >100   |                            | SK-MEL-2          | 11.1                  | >100   |
|                                      | SR                | 3.15                  | >100   |                            | SK-MEL-28         | 12.6                  | >100   |
| <b>Недрібно-клітинний рак легень</b> | A549/ATCC         | 15.9                  | >100   | <b>Рак яєчників</b>        | SK-MEL-5          | 0.898                 | >100   |
|                                      | EKVX              | 1.98                  | >100   |                            | UACC-257          | 5.18                  | >100   |
|                                      | HOP-62            | 16.7                  | >100   |                            | UACC-62           | 0.289                 | >100   |
|                                      | HOP-92            | 1.56                  | 13.8   |                            | IGROV1            | 4.97                  | >100   |
|                                      | NCI-H226          | 96.4                  | >100   |                            | OVCAR-3           | 5.75                  | >100   |
|                                      | NCI-H23           | 3.89                  | >100   |                            | OVCAR-4           | 0.951                 | >100   |
| <b>Епітеліальний рак кишківника</b>  | NCI-H322M         | 40.2                  | >100   | <b>Рак нирок</b>           | OVCAR-5           | >100                  | >100   |
|                                      | NCI-H460          | 2.58                  | >100   |                            | OVCAR-8           | 14.1                  | >100   |
|                                      | NCI-H522          | 0.632                 | 59.5   |                            | NCI/ADR-RES       | 5.77                  | >100   |
|                                      | COLO 205          | 54.3                  | >100   |                            | SK-OV-3           | 21.8                  | >100   |
|                                      | HCC-2998          | 0.344                 | >100   |                            | 786-0             | 14.8                  | >100   |
|                                      | HCT-116           | 4.39                  | >100   |                            | A498              | 6.09                  | >100   |
| <b>Рак ЦНС</b>                       | HCT-15            | 2.20                  | >100   | <b>Рак молочної залози</b> | ACHN              | 1.20                  | >100   |
|                                      | HT29              | .                     | >100   |                            | CAKI-1            | 0.486                 | >100   |
|                                      | KM12              | 4.26                  | >100   |                            | RXF 393           | 17.9                  | 65.7   |
|                                      | SW-620            | 0.972                 | >100   |                            | SN12C             | >100                  | >100   |
|                                      | SF-268            | 11.0                  | >100   |                            | TK-10             | 26.6                  | >100   |
|                                      | SF-295            | 0.532                 | 21.9   |                            | UO-31             | 4.55                  | >100   |
| <b>Рак простати</b>                  | SF-539            | 3.92                  | >100   | <b>Рак простати</b>        | MCF7              | 5.64                  | >100   |
|                                      | SNB-19            | -                     | -      |                            | MDA-MB-231/ATCC   | 16.8                  | >100   |
|                                      | SNB-75            | 18.8                  | 81.1   |                            | HS 578T           | 10.7                  | 63.9   |
|                                      | U251              | 20.1                  | >100   |                            | BT-549            | 22.0                  | >100   |
|                                      | PC-3              | 1.67                  | >100   |                            | T-47D             | 1.01                  | >100   |
|                                      | DU-145            | 20.5                  | >100   |                            | MDA-MB-468        | 1.01                  | >100   |



### 3.9 Синтез та біологічна активність амідів кислот

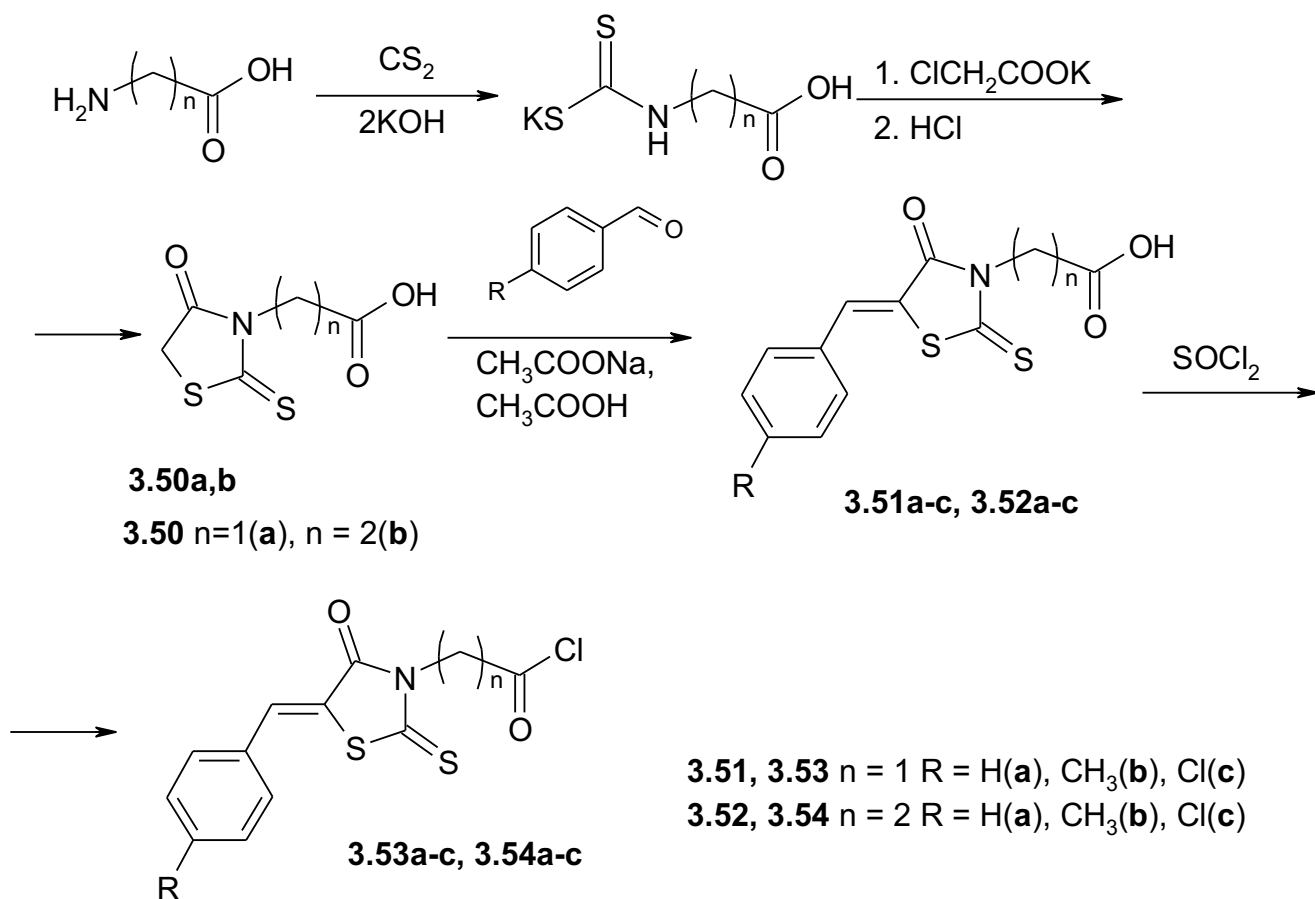
#### 4-тіазолідонового ряду

У літературі [59, 60] описано протипухлинну активність амідів фурилпропіонової та фурилакрилових кислот (сполуки **1.100** та **1.112**). Вони послугували прототипами для оптимізації. Особливістю будови цих сполук є наявність акцептора водневого зв'язку на відстані трьох карбонів від карбонільної групи. Нами спроектована бібліотека сполук 4-тіазолідонового ряду, де також наявний акцептор водневого зв'язку на такій самій відстані.

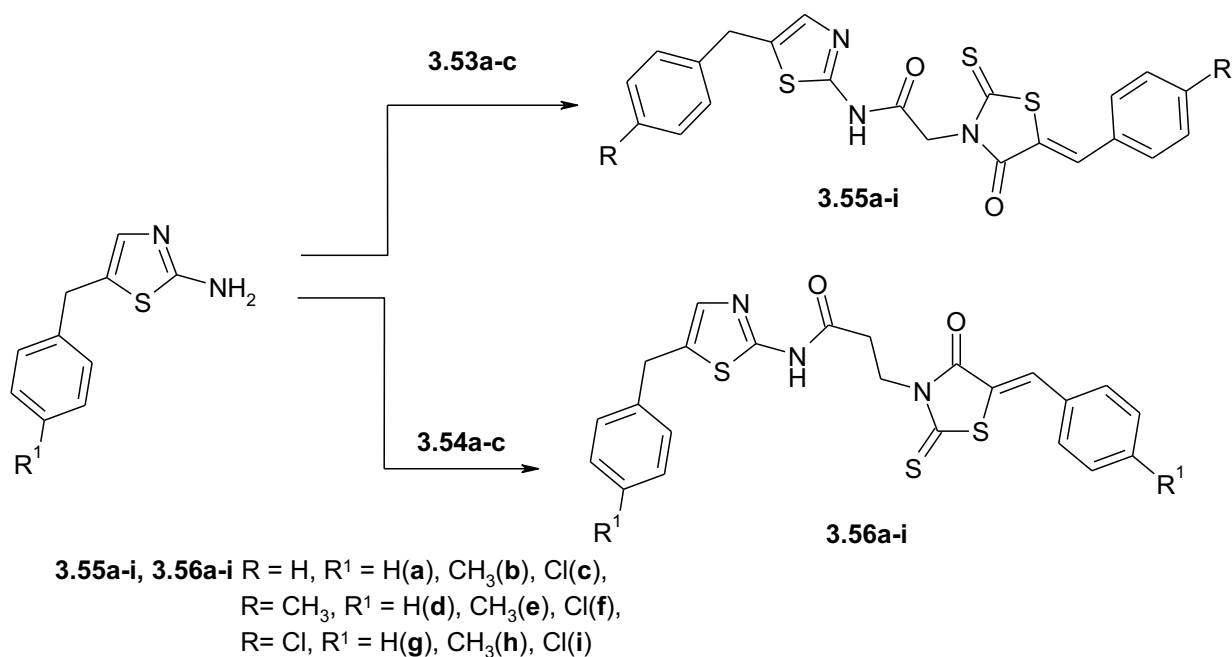


Слід зазначити, що 4-тіазолідоновий цикл, зокрема роданіновий вважається, як і 2-амінотіазольний, привілейованою структурою в медичній хімії [144-146]. Вищенаведена молекула містить обидва зазначених фрагмента. Це означає, що пошук біологічно активних речовин серед сполук зазначеного типу є актуальною задачею.

Вихідними речовинами для синтезу 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот **3.51a-c** і **3.52a-c** слугували 2-амінооцтова та 3-амінопропіонова кислоти. Їх дитіокарбамінантним методом було перетворено у відповідні (4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)оцтову **3.50a** та 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропіонову **3.50b** кислоти. Реакцією Кньюенагеля **3.50a,b** з ароматичними альдегідами отримували кислоти **3.51a-c** і **3.52a-c**. Цю взаємодію здійснювали класичним методом – у середовищі оцтової кислоти у присутності ацетату натрію.



Цільові аміді **3.55a-i** і **3.56a-i** отримано взаємодією амінів **2.4** з хлорангідрідами кислот **3.53a-c** та **3.54a-c**. Реакцію проводили в середовищі діоксану в присутності триетиламіну як основи. Характеристики сполук **3.55** та **3.56** наведено у табл. 3.64.



Таблиця 3.64

## Характеристики сполук 3.55 та 3.56

| Сполука      | Знайдено, % |       | Обчислено, % |       | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS  | M <sup>+</sup> |
|--------------|-------------|-------|--------------|-------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|-------|----------------|
|              | N           | S     | N            | S     |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTb</sub> | TPSA  |       |                |
| <b>3.55a</b> | 9.24        | 21.38 | 9.30         | 21.30 | 229-231              | 91       | 0              | 5                   | 1   | 3.95   | 451.60 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 452            |
| <b>3.55b</b> | 8.91        | 20.77 | 9.02         | 20.66 | > 260                | 86       | 0              | 5                   | 1   | 4.40   | 465.62 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 466            |
| <b>3.55c</b> | 8.60        | 19.58 | 8.65         | 19.79 | 263-265              | 88       | 0              | 5                   | 1   | 4.63   | 486.04 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 486            |
| <b>3.55d</b> | 9.11        | 20.53 | 9.02         | 20.66 | 231-233              | 96       | 0              | 5                   | 1   | 4.40   | 465.62 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 466            |
| <b>3.55e</b> | 8.68        | 19.93 | 8.76         | 20.05 | 234-237              | 96       | 0              | 5                   | 1   | 4.85   | 479.65 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 480            |
| <b>3.55f</b> | 8.47        | 19.18 | 8.40         | 19.24 | 234-236              | 93       | 2              | 5                   | 1   | 5.08   | 500.07 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 500            |
| <b>3.55g</b> | 8.72        | 19.65 | 8.65         | 19.79 | 252-254              | 86       | 0              | 5                   | 1   | 4.63   | 486.04 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 486            |
| <b>3.55h</b> | 8.44        | 19.17 | 8.40         | 19.24 | 234-236              | 93       | 2              | 5                   | 1   | 5.08   | 500.07 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 500            |
| <b>3.55i</b> | 8.15        | 18.67 | 8.07         | 18.48 | 241-243              | 99       | 2              | 5                   | 1   | 5.31   | 520.49 | 6                 | 63.99 | 86.92 | 520            |
| <b>3.56a</b> | 8.94        | 20.53 | 9.02         | 20.66 | 240-242              | 90       | 0              | 5                   | 1   | 4.22   | 465.62 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 466            |
| <b>3.56b</b> | 8.65        | 20.17 | 8.76         | 20.05 | 242-244              | 86       | 0              | 5                   | 1   | 4.67   | 479.65 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 480            |
| <b>3.56c</b> | 8.31        | 19.45 | 8.40         | 19.24 | 256-258              | 89       | 1              | 5                   | 1   | 4.90   | 500.07 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 500            |
| <b>3.56d</b> | 8.67        | 20.19 | 8.76         | 20.05 | 232-234              | 90       | 0              | 5                   | 1   | 4.67   | 479.65 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 480            |
| <b>3.56e</b> | 8.42        | 19.28 | 8.51         | 19.48 | 239-241              | 97       | 1              | 5                   | 1   | 5.12   | 493.68 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 494            |
| <b>3.56f</b> | 8.08        | 18.59 | 8.17         | 18.71 | 257-259              | 98       | 2              | 5                   | 1   | 5.35   | 514.10 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 514            |
| <b>3.56g</b> | 8.29        | 19.01 | 8.40         | 19.24 | 245-247              | 98       | 1              | 5                   | 1   | 4.90   | 500.07 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 500            |
| <b>3.56h</b> | 8.06        | 18.66 | 8.17         | 18.71 | 238-240              | 72       | 2              | 5                   | 1   | 5.35   | 514.10 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 515            |
| <b>3.56i</b> | 7.68        | 18.23 | 7.86         | 18.00 | 241-243              | 99       | 2              | 5                   | 1   | 5.58   | 534.51 | 7                 | 63.99 | 86.92 | 534            |

Отримані амідни – високоплавкі речовини жовтого або жовто-оранжевого кольору, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх будова доведена за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії. Зокрема, сигнали метиленових груп спостерігалися при 4,93 – 4,94 та 4,01 – 4,09 м. ч., амідних протонів – при 12,48 – 12,53 м. ч. (сполуки **3.55a-i**) та 12,06 – 12,11 м. ч. (**3.56a-i**).

Для амідів **3.55a-i** та **3.56a-i** вивчена протипухлинна, протимікробна та протизапальна активності. Як показали дослідження, отримані сполуки протипухлинної активності практично не проявляють, вони виявились індиферентними щодо майже всього спектру ліній злоякісних пухлин. Деяка активність спостерігалася відносно лінії UO-31 раку нирок зі значенням GP = 79.94 – 87.94%. Також лінія лейкемії SR виявилась чутливою до сполук **3.55d** (GP = 70.20%) та **3.56** (GP = 62.62%).

В той же час сполуки виявили високу протизапальну активність. Зокрема, амідни **3.55f**, **3.55g**, **3.56c**, **3.56e-g** приблизно рівні за своєю дією з лікарськими засобами “Диклофенак-натрій” та “Кеторолак”. Активність амідів **3.55e** та **3.56h** переважає активність згаданих препаратів порівняння. Також слід зазначити позитивний вплив замісників, особливо атомів хлору в обох ароматичних ядрах, у порівнянні з незаміщеними аналогами, на протизапальну активність. Крім того, серед пропіонамідів **3.56a-h** знайдено більшу кількість високоактивних сполук, ніж серед ацетамідів **3.55f-g**. Результати протизапальної та мітотичної активності сполук **3.55** та **3.56** наведено у табл. 3.65.

Таблиця 3.65

## Протизапальна та мітотична активність сполук 3.55 та 3.56

| ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ |                   |                   |          |                                           |                                            | МІТОТИЧНА АКТИВНІСТЬ                           |
|--------------------------|-------------------|-------------------|----------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Сполука                  | R                 | R <sup>1</sup>    | Доза, мг | Показник пригнічення запальної реакції, % | Активність по відношенню до диклофенаку, % | Найчутливіші лінії клітин, GP, %               |
| Диклофенак               |                   |                   | 8        | 43.6                                      | 100.0                                      |                                                |
| Кеторолак                |                   |                   | 10       | 38.6                                      | 88.5                                       |                                                |
| <b>3.55a</b>             | H                 | H                 | 50       | 6.2                                       | 14.2                                       | UO-31 (Рак нирок) 81.22                        |
| <b>3.55b</b>             | H                 | 4-CH <sub>3</sub> | 50       | 28.8                                      | 66.1                                       | UO-31(Рак нирок) 89.85                         |
| <b>3.55c</b>             | H                 | 4-Cl              | 50       | 32.2                                      | 73.8                                       | UO-31 (Рак нирок) 79.94                        |
| <b>3.55e</b>             | 4-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | 50       | 27.2                                      | 62.3                                       | SR (Лейкемія) 70.20; UO-31(Рак нирок) 83.32    |
| <b>3.55f</b>             | 4-CH <sub>3</sub> | 4-Cl              | 50       | <b>49.7</b>                               | <b>114.0</b>                               | Не тестувалась                                 |
| <b>3.55h</b>             | 4-Cl              | 4-CH <sub>3</sub> | 50       | 38.0                                      | 87.1                                       | SNB-75 (Рак ЦНС) 84.61; UO-31(Рак нирок) 85.44 |
| <b>3.55i</b>             | 4-Cl              | 4-Cl              | 50       | 41.9                                      | 96.1                                       | UO-31 80.80                                    |
| <b>3.56a</b>             | H                 | H                 | 50       | 14.4                                      | 33.0                                       | SNB-75 (Рак ЦНС) 85.69; UO-31(Рак нирок) 82.39 |
| <b>3.56b</b>             | H                 | 4-CH <sub>3</sub> | 50       | 42.1                                      | 96.6                                       | SR (Лейкемія ) 62.62; UO-31(Рак нирок) 80.40   |
| <b>3.56c</b>             | H                 | Cl                | 50       | 41.3                                      | 94.7                                       | UO-31 (Рак нирок) 87.94                        |
| <b>3.56d</b>             | 4-CH <sub>3</sub> | H                 | 50       | 24.0                                      | 55.0                                       | UO-31 (Рак нирок) 83.29                        |
| <b>3.56e</b>             | 4-CH <sub>3</sub> | 4-CH <sub>3</sub> | 50       | 41.5                                      | 95.2                                       | Не тестувалась                                 |
| <b>3.56f</b>             | 4-CH <sub>3</sub> | 4-Cl              | 50       | 41.9                                      | 96.1                                       | UO-31 (Рак нирок) 86.94                        |
| <b>3.56h</b>             | 4-Cl              | CH <sub>3</sub>   | 50       | 39.5                                      | 90.6                                       | UO-31(Рак нирок) 82.03                         |
| <b>3.56i</b>             | 4-Cl              | 4-Cl              | 50       | <b>46.7</b>                               | <b>107.1</b>                               | Не активна                                     |

Додатково для перевірки інгібіторної активності ЦОГ-1 та ЦОГ-2 (протизапальні мішені) проведено молекулярний докінг. Його результати показали, що енергії утворення комплексу ліганд – ЦОГ-2, для аміду **3.55f** на рівні з відомими інгібіторами (кетопрофен, кеторолак, мефенамінова кислота, луміракоксіб) і вищі за мелоксікам, ібупрофен. Також було встановлено, що сполука **3.55f** не володіє необхідними параметрами для успішного зв'язування з активним сайтом мішені-ЦОГ-1. На рис. 3.1 зображено амід **3.55f** в активному сайті зв'язування циклооксигенази-2, візуалізація здійснена за допомогою програми VIDA.

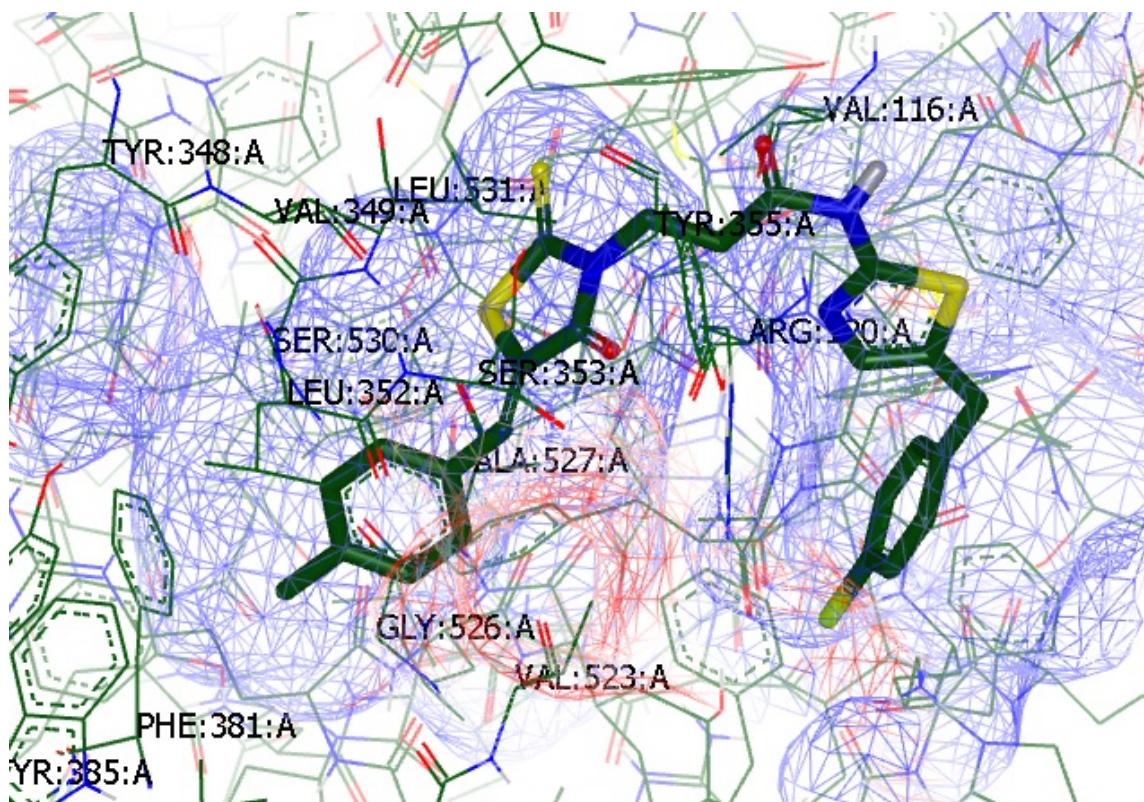


Рис. 3.1. Сполука **3.55f** в активному сайті циклооксигенази-2

Для амідів **3.55a-i** та **3.56a-i** вивчено антимікробну активність. Ці дослідження виконано на кафедрі мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету к. мед. н. Бліндер Оленою Олександрівною. Їх проводили щодо п'яти штамів бактерій та двох мікроскопічних грибків.

Зокрема вивчались:

Штам № 1: *E. coli* ATCC 25928;

Штам № 2: *P.mirabilis* 410;

Штам № 3: *S.aureus* ATCC № 25923;

Штам № 4: *P.aeruginosa* ATCC № 27853;

Штам № 5: *B.subtilis* ATCC № 6633;

Штам № 6: *C.albicans*;

Штам № 7: *S.cerevisiae* 61.

Штами № 1 і 2 належать до родини ентеробактерій і можуть викликати інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту людини. Золотистий стафілокок (штам № 3) часто є причиною гнійно-запальних захворювань. На відміну від попередніх штамів, які є грамнегативними, він належить до грампозитивних бактерій. Псевдомонади (штам № 4) часто зустрічаються у навколишньому середовищі, але можуть викликати захворювання в імуноскомпрометованих людей. Штам № 5 є сапрофітом, який не спричиняє шкоди здоров'ю людини. Але він здатний утворювати спори, як і деякі високопатогенні для людини бактерії. Штами № 6 і 7 належать до мікроскопічних грибків. Кандіди (№ 6) є патогенними для людини, а сахароміцети (№ 7) належать до «істинних» грибів і не патогенні.

Дослідження антимікробної активності проводили мікрометодом з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 18 – 20 годин на скошеному м'ясо-пептонному агарі (МПА) при температурі +37°C. При вивченні чутливості штаму *B.subtilis* ATCC № 6633 використовували суспензію спор цієї бактерії. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18 – 20 годин при температурі +30°C. З отриманих культур готували суспензії з оптичною густиною 0,5 одиниці Макфарланда. Для цього використаний денситометр DEN-1. Отримані вихідні суспензії розведені до робочої концентрації, яка була близькою до  $1 \cdot 10^3$  колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, з використанням рідких

поживних середовищ – поживний бульйон з пептоном (ПБ) (для бактерій), та рідкого середовища Сабуро (для грибків). З метою контролю правильності виготовлення робочих суспензій з них робили висіви на МПА (для бактерій) та на тверде середовище Сабуро (у випадку грибків) у чашках Петрі. Для кожної суспензії виконували два паралельні висіви. Чашки інкубувались при +37°C 18 – 20 годин (для бактерій) та при +30°C 42 – 44 години (для грибків), після чого проводився підрахунок кількості колоній, які вирости з наступним розрахунком концентрацій тест-штамів у робочих суспензіях.

В лунки одоразового стерильного полістиролового планшету вносили по 0.05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3.9 мкг/мл).

Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері при  $t = 37^{\circ}\text{C}$  протягом 18 – 20 годин, з тест штамами грибків при  $t = 30^{\circ}\text{C}$  протягом 42 – 44 годин, після чого проведено облік результатів.

Результати досліджень антимікробної активності наведено у табл. 3.66. У відношенні до грамнегативних тест-штамів бактерій (кишкової палички, протею та псевдомонад), а також у відношенні до штаму *B.subtilis* ATCC 6633, активності не виявлено, або вона спостерігалась тільки при найвищій вивченій кінцевої концентрації – 500 мкг/мл. Висока антибактеріальна активність у відношенні до стафілококу виявлена у речовин **3.55a** та **3.56h**. Помітна активність у відношенні до цього ж штаму виявлена у речовин **3.56i** та **3.55g**. Цікавий факт – речовина **3.55a** мала так звану парадоксальну дію. Тобто, концентрація 500 мкг/мл проявляла антибактеріальну дію. В інтервалі концентрацій 250 – 31.3 мкг/мл дії не було, а нижчі концентрації (аж до 3.9 мкг/мл включно) знову виявляли антибактеріальну дію.



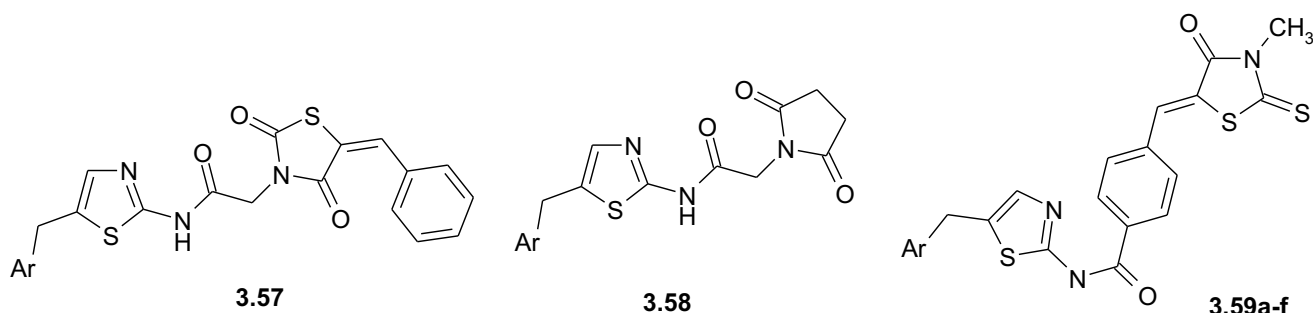
Таблиця 3.66

**Антибактеріальна та антимікотична активність досліджених речовин,  
мкг/мл**

| Сполука      | E. coli ATCC<br>25928 | P.mirabilis 410 | S.aureus ATCC<br>25923 | P.aeruginosa<br>ATCC 27853 | B.subtilis ATCC<br>6633 | C.albicans | S.cerevisiae 61 |
|--------------|-----------------------|-----------------|------------------------|----------------------------|-------------------------|------------|-----------------|
| <b>3.55a</b> | н/а*                  | н/а             | 500;<br>31.3– ≤ 3.9    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.55b</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.55c</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.55d</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | 500        | н/а             |
| <b>3.55e</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | 500        | н/а             |
| <b>3.55f</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.55g</b> | н/а                   | н/а             | 62.5                   | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.55h</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.55i</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.56a</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.56b</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | 500        | н/а             |
| <b>3.56c</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.56d</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | 500        | н/а             |
| <b>3.56e</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.56f</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | 500                        | н/а                     | 500        | н/а             |
| <b>3.56g</b> | н/а                   | н/а             | н/а                    | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.56h</b> | н/а                   | н/а             | ≤ 3.9                  | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |
| <b>3.56i</b> | н/а                   | н/а             | 62.5                   | н/а                        | н/а                     | н/а        | н/а             |

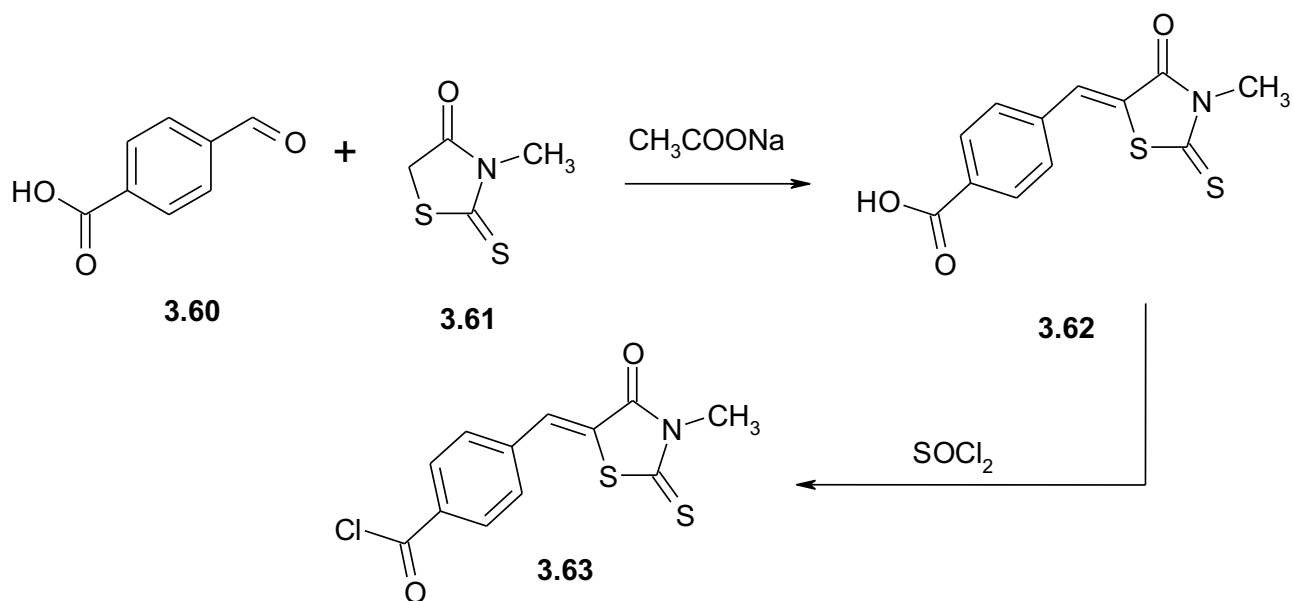
\*н/а – речовина не виявила дії у найвищій застосованій концентрації – 500 мкг/мл.

Для з'ясування причин втрати протипухлинної активності у випадку амідів роданінкарбонових кислот **3.55** та **3.56** нами синтезовано аміди (5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-іл)оцтової кислоти **3.57**, (2,5-діоксопіролідин-1-іл)оцтової **3.58** і 4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)бензоатної кислоти **3.59**.

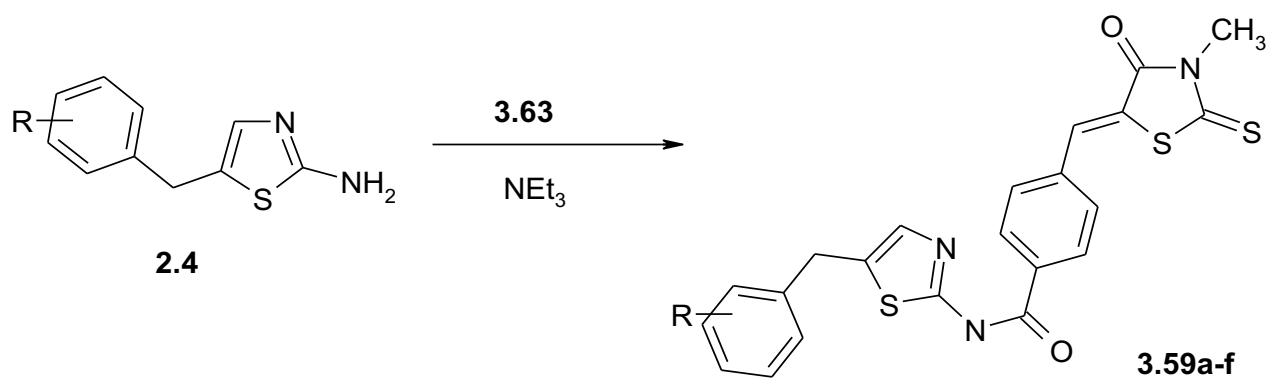


Як і випадку **3.55** та **3.56**, протипухлинної активності сполуки **3.57** і **3.58** не проявили, і у зв'язку з цим в даній дисертаційній роботі не описуються.

Натомість, аміди **3.59**, які є ізомерними до **3.55**, були активними. Необхідну для їх синтезу 4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)бензоатну кислоту отримували взаємодією *N*-метилроданіну **3.61** з 4-формілбензойною кислотою **3.60**. Реакцію проводили в середовищі киплячої оцтової кислоти у присутності ацетату натрію як основного каталізатора. Отримана кислота – речовина яскраво-жовтого кольору, добре розчинна в гарячих діоксані, ДМФА та ДМСО, погано розчинна в більшості інших органічних розчинників. Для отримання амідів кислоту було перетворено у відповідний хлорангідрид. Для цього її тривалий час кип'ятили з хлористим тіонілом у середовищі безводного толуолу до розчинення вихідної кислоти.



Цільові аміди отримували взаємодією хлорангідриду **3.63** з 2-аміно-5-R-бензилтіазолами **2.4**.



**3.59** R = 4-F(**a**), 2-Cl(**b**), 3-Cl(**c**), 4-Cl(**d**)  
3-CF<sub>3</sub> (**e**), 2,5-Cl<sub>2</sub>(**f**)

Результати досліджень протипухлинної активності наведено у табл. 3.67.

Таблиця 3.67

**Цитотоксичність синтезованих сполук в концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

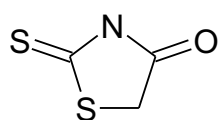
| Сполука      | Мітотична активність<br>60 ліній, GP, % |                 | Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип), GP, %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|-----------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | середня                                 | діапазон        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1            | 2                                       | 3               | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>3.59a</b> | 41.43                                   | 71.20 – 105.21  | NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 20.21; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 38.98; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) 41.12; HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) 32.61; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 22.39; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 29.48; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 15.60; SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) 28.84; SF-295 (Рак ЦНС) 24.35; SF-539 (Рак ЦНС) 38.37; LOX IMVI (Меланома) 15.44; M14 (Меланома) 19.57; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -36.27</b> ; SK-MEL-5 (Меланома) 17.59; UACC-62 (Меланома) 9.34; SKI-1 (Рак нирок) 16.29; T-47D (Рак молочної залози) 34.52; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 25.24 |
| <b>3.59b</b> | 67.53                                   | -18.45 – 100.51 | SR (Лейкемія) 35.71; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 64.25; HCT- 15 (Епітеліальний рак кишківника) 42.07; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 46.13; LOX IMVI (Меланома) 45.09; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -18.45</b> ; UACC-62 (Меланома) 18.07; SKI-1 (Рак нирок) 34.11; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 40.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3.59c</b> | 99.98                                   | 78.46 – 118.66  | UO-31 (Рак нирок) 78.46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Таблиця 3.67 (продовження)

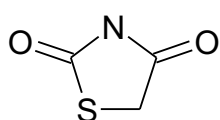
| 1            | 2     | 3              | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3.59d</b> | 45.04 | -31.96 – 80.34 | NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 21.15; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 36.42; HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) 24.23; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 21.69; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) 20.24; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 21.08; SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) 28.94; M14 (Меланома) 16.33; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -31.96</b> ; UACC-62 (Меланома) 21.38; A498 (Рак нирок) 39.94; ACHN (Рак нирок) 29.24; CAKI-1 (Рак нирок) 21.21; T-47D (Рак молочної залози) 37.79; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 25.24 |
| <b>3.59e</b> | 43.19 | -27.21 – 71.72 | CCRF-CEM (Лейкемія) 7.85; RPMI-8226 (Лейкемія) 22.11; HOP-92 (Меланома) 27.27; NCI-H460 Меланома) 30.11; M14 1 (Меланома) 6.38; <b>MDA-MB-435 (Меланома) -27.21</b> ; SK-MEL-5 7 (Меланома).19.12; UACC-62 (Меланома) 11.26; ACHN (Рак нирок) 32.35; CAKI-1 (Рак нирок) 22.02; RXF 393 (Рак нирок) 26.91; T-47D (Рак молочної залози) 30.00; <b>MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -2.76</b>                                                                                                                                                                            |
| <b>3.59f</b> | 67.34 | 5.70 – 101.24  | RPMI-8226 (Лейкемія) 57.01; HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 50.22; HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника) 49.01; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 49.85; MDA-MB-435 (Меланома) 5.70; UACC-62 (Меланома) 34.23; CAKI-1 (Рак нирок) 30.23; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) 44.19                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Як показав експеримент, отримані сполуки проявляли доволі високу протипухлинну активність, за винятком амідів **3.59с**. Середня мітотична активність становила 41.43 – 67.53%. Найчутливішою виявилась лінія меланоми MDA-MB-435. Більшість із досліджених сполук діяли цитотоксично на цю лінію. Також цитотоксичний ефект мав місце у сполуки **3.59е** щодо лінії раку молочної залози MDA-MB-468.

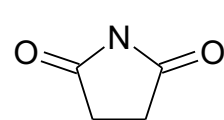
Результати аналізу протипухлинної активності амідів 4-тіазолідонового та піролідин-2,5-діонового рядів підтверджують критично важливе значення ліпофільності кислотного фрагменту біля карбонільної групи для прояву дії. У сполуках **3.55 – 3.58** такі фрагменти гідрофільні і ці речовини є неактивними.



Log P = 0.21

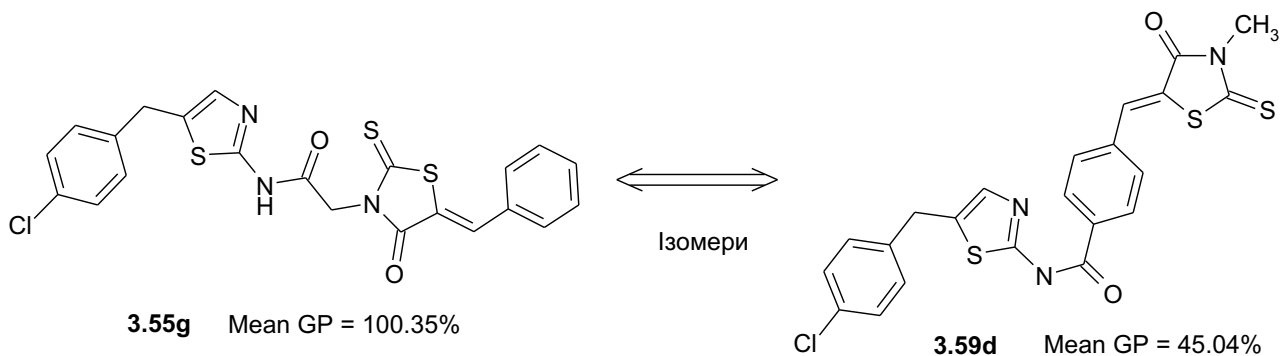


Log P = -0.33



Log P = -0.86

Також важливе значення має положення ліпофільного фрагменту. У сполуках **3.55** ближче до амідного фрагменту знаходиться гідрофільний роданіновий цикл, а бензенове ядро віддалене, і таі сполуки неактивні. Натомість, у амідах **3.59** таке розміщення цих фрагментів є зворотнє і вони є активними. Це яскраво можна побачити на прикладі ізомерних амідів **3.55g** та **3.59d**.



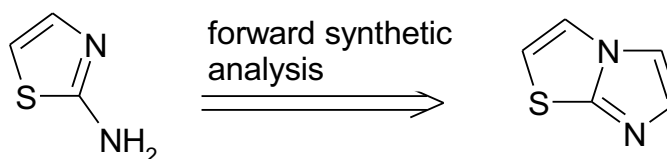
### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Досліджено взаємодію 2-аміно-5-(R-бензил)тіазолів з хлорангідридами аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних кислот. Отримано комбінаторну бібліотеку (5-R-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів.
2. Досліджено *N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-хлорацетаміди у реакції з калій тіоціанатом. Встановлено, що процес реалізується як нуклеофільне заміщення Хлору тіоціанатною групою, що супроводжується спонтанною циклізацією з утворенням 3-(5-R-бензилтіазол-2-іл)-2-імінотіазолідин-4-онів, які зазнають перегрупування Дімрота, з утворенням 2-(5-R-бензилтіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-онів.
3. Встановлено, що *N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-хлорацетаміди реагують із сіркою та морфоліном з утворенням *N*-(5-R-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів при взаємодії з етилендіаміном та 1,3-пропілендіаміном перетворюються в *N*-(5-R-бензилтіазол-2-іл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксаміди та *N*-(5-R-бензилтіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди.
4. Досліджено протипухлинну, протимікробну та протизапальну активність синтезованих сполук. Ідентифіковано 11 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній клітин злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів з високою антимікробною активністю, 2 сполуки-хіти з високою протизапальною активністю.
5. Сполуки, які містять ліпофільне аренове ядро чи довгий алкільний радикал, володіють, як правило, високою активністю. Натомість, якщо вони містять гідрофільний фрагмент, спостерігається часткова або у більшості випадків повна втрата активності.
6. Встановлено, що енергії утворення комплексу ліганд – ЦОГ-2 для 2-[5-(4-хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетаміду співмірні з відомими інгібіторами (кетопрофен, кеторолак, мефенамінова кислота, луміракоксіб) і є вищими, ніж для мелоксікаму та ібупрофену. Ця сполука не володіє необхідними параметрами для успішного зв'язування з активним сайтом мішені – ЦОГ-1.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [171-175].

## РОЗДІЛ 4 СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 2-R-БЕНЗИЛІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗОЛУ

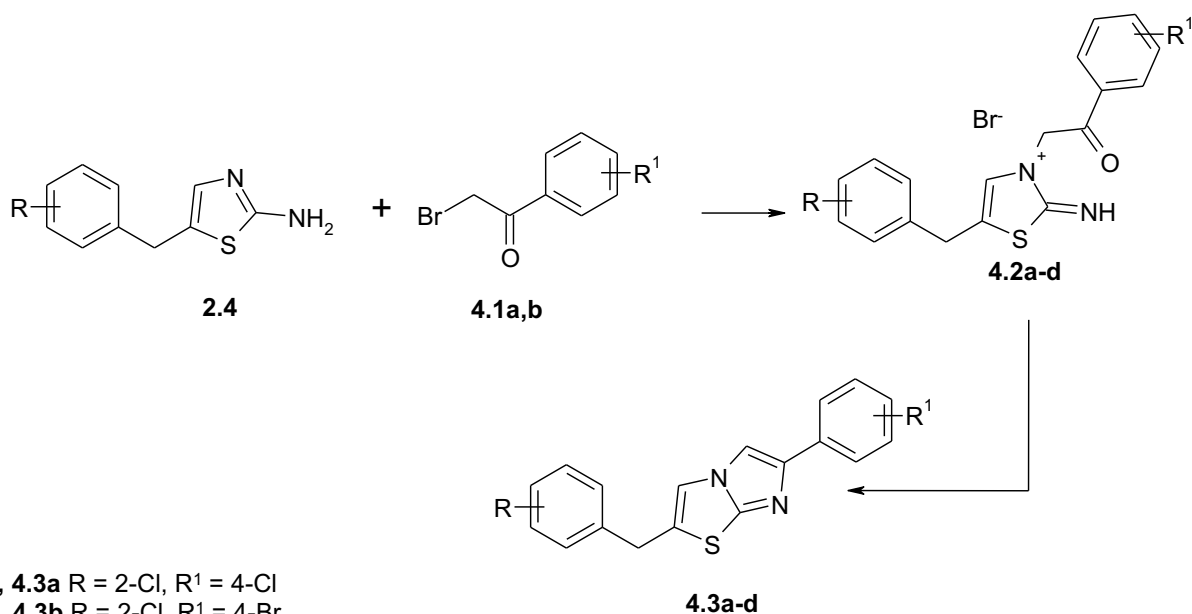
У попередніх розділах для “forward synthetic analysis” нами використана реакція ацилювання 2-амінотіазолів. В той же час відомо, що 2-амінотіазоли здатні також алкілюватися. За наявності в молекулі алілюючого агенту інших електрофільних центрів відбувається циклізація з утворенням анельованих тіазолів.



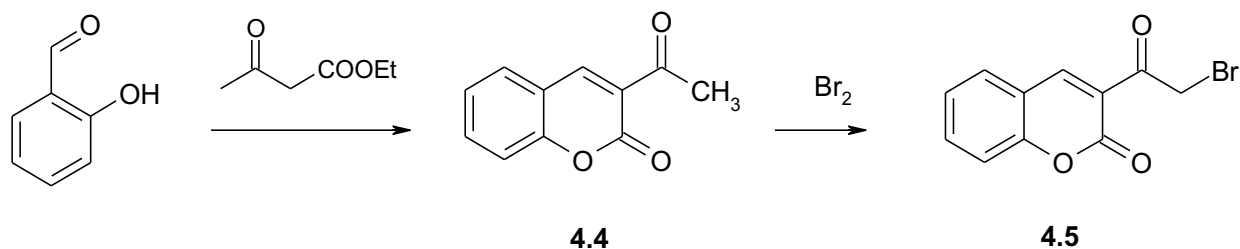
Похідні імідазо[2,1-*b*]тіазолу є важливим класом органічних сполук у медичній хімії [176]. Зокрема, до цього класу належать протигельмінтний препарат левамізол. Крім того, для імідазо[2,1-*b*]тіазолів характерні також антипсихотичні [177], протизапальні [178], протимікробні [178], протираковинні [179-183] та інші види активностей.

Нами був здійснений дизайн комбінаторної бібліотеки похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу. Для цього досліджено взаємодію 2-амінотіазолів з бромацетофенонами. Встановлено, що реакція відбувається у середовищі етилового спирту при температурі кипіння. На першій стадії утворюються продукти алкілювання по циклічному атомі нітрогену. Їх в індивідуальному вигляді не виділяли. Подальше нагрівання реакційної суміші приводить до внутрішньомолекулярного приєднання екзоциклічної іміногрупи до карбонільної з відщепленням води та формуванням імідазо[2,1-*b*]тіазольного циклу.

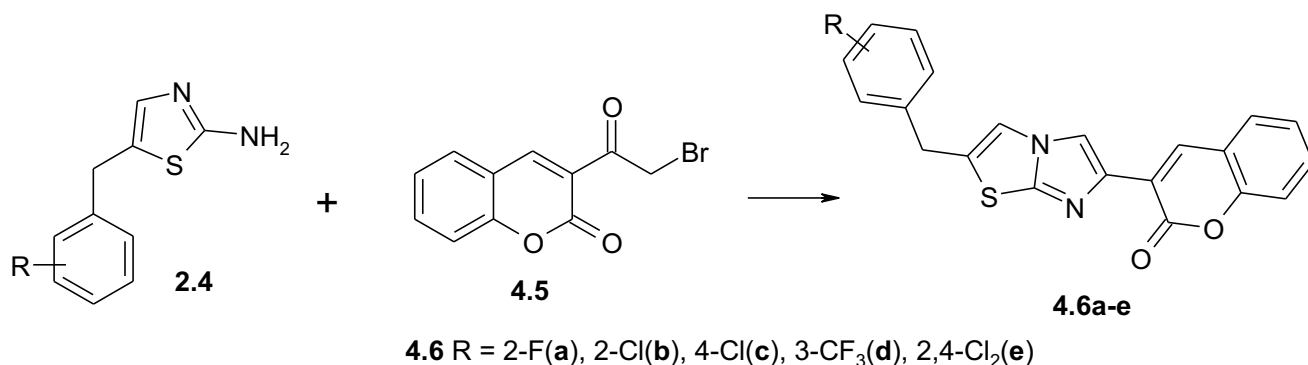




Розвиваючи ці дослідження, нами також синтезовано похідні імідазо[2,1-*b*]тіазолу, що містять у положенні 6 кумариновий цикл. Необхідний для цього 3-бромоацетилкумарин **4.5** був синтезований, виходячи із саліцилового альдегіду та ацетооцтового естеру.



Взаємодію амінів **2.4** з 3-бромоацетилкумарином **4.5** проводили аналогічно. Встановлено, що для успішного перебігу реакції потрібно більш довготривале кип'ятіння, ніж у випадку синтезу сполук **4.3**. Отримані речовини **4.6** – порошки сірого кольору, добре розчинні в кип'ячому спирті, ДМФА, ДМСО. Їхні виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу наведено у табл. 4.1.



Будову **4.6a-e** доведено за допомогою ПМР-спектроскопії. Зокрема, протони піранового циклу знаходяться при 8.65 м. ч., імідазольного фрагменту – при 8.40 – 8.42 м. ч., а тіазольного – при 7.89 – 7.92 м. ч.

Для усіх синтезованих сполук має місце відхилення від правила Ліпінського (сlog P = 4.91 – 6.87). Проте завдяки невеликій площі полярної поверхні для них прогнозується хороша біодоступність. %ABS становить 103.03 і 92.61 для сполук **4.3a-d** та **4.6a-e**, відповідно. Даний факт робить перспективним біологічні випробування цього класу сполук.

Проведені дослідження показали, що імідазо[2,1-*b*]тіазоли **4.3a-d**, що містять арильний фрагмент в 6 положенні, виразної протипухлинної активності не проявляють (табл. 4.2). Mean GP = 75.72 – 102.49%. Найчутливішою виявилась лінія меланому UACC-62 до сполук **4.3c** (GP = 11.64%) та **4.3d** (GP = 1.58%). Натомість заміна арильного замісника на кумариновий приводить до значного зростання активності похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу **4.6a-d** (Mean GP = 7.50 – 11.65%). У випадку **4.6f** вона була значно нижчою (Mean GP = 46.47%). Однією із найчутливіших ліній виявилась лінія MDA-MB-435 меланому. Для усіх сполук щодо неї спостерігався цитотоксичний ефект зі значеннями GP = -15.17 – -69.77%. Також слід відзначити значну активність сполук **4.6b, c** щодо лінії OVCAR-3 (GP = -55.68% і -69.77% відповідно) і OVCAR-4 (GP = -50.90% і -30.49% відповідно) раку яєчників.

Таблиця 4.1

## Характеристики сполук 4.3a-d та 4.6a-e

| Сполука     | Знайдено, % |      | Обчислено, % |      | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |       | %ABS   | M <sup>+</sup> |
|-------------|-------------|------|--------------|------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|-------|--------|----------------|
|             | N           | S    | N            | S    |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTB</sub> | TPSA  |        |                |
| <b>4.3a</b> | 7.73        | 9.04 | 7.80         | 8.92 | 126-127              | 78       | 1              | 2                   | 0   | 6.22   | 359.28 | 3                 | 17.31 | 103.03 | 359            |
| <b>4.3b</b> | 6.84        | 8.02 | 6.94         | 7.94 | 140-141              | 81       | 1              | 2                   | 0   | 6.35   | 403.73 | 3                 | 17.31 | 103.03 | 404            |
| <b>4.3c</b> | 7.01        | 8.32 | 7.13         | 8.16 | 125-126              | 69       | 1              | 2                   | 0   | 6.46   | 392.83 | 3                 | 17.31 | 103.03 | 393            |
| <b>4.3d</b> | 7.22        | 8.02 | 7.11         | 8.14 | 151-152              | 70       | 1              | 2                   | 0   | 6.87   | 393.73 | 3                 | 17.31 | 103.03 | 394            |
| <b>4.6a</b> | 7.58        | 8.41 | 7.44         | 8.52 | 190-191              | 87       | 1              | 4                   | 0   | 5.03   | 376.41 | 3                 | 47.52 | 92.61  | 375            |
| <b>4.6b</b> | 7.30        | 8.25 | 7.44         | 8.52 | 201-202              | 75       | 1              | 4                   | 0   | 5.54   | 392.87 | 3                 | 47.52 | 92.61  | 393            |
| <b>4.6c</b> | 7.02        | 8.28 | 7.13         | 8.16 | 179-180              | 81       | 1              | 4                   | 0   | 5.59   | 392.87 | 3                 | 47.52 | 92.61  | 393            |
| <b>4.6d</b> | 6.69        | 7.38 | 6.57         | 7.52 | 184-185              | 86       | 1              | 4                   | 0   | 5.79   | 426.42 | 3                 | 47.52 | 92.61  | 427            |
| <b>4.6e</b> | 6.50        | 7.25 | 6.56         | 7.50 | 176-177              | 83       | 1              | 4                   | 0   | 6.20   | 427.31 | 3                 | 47.52 | 92.61  | 427            |

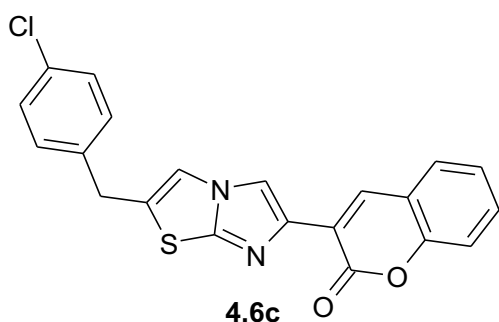
Таблиця 4.2

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації 10<sup>-5</sup> М на 60 лініях ракових клітин

| Сполука     | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP, %                                                                   |
|-------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | 2                                        | 3                                          | 4                                                                                                                         |
| <b>4.3a</b> | 102.49                                   | 76.73 – 153.82                             | UACC-62 (Меланома) 76.73; SR (Лейкемія) 79.94                                                                             |
| <b>4.3b</b> | 98.81                                    | 52.92 – 135.99                             | SR (Лейкемія) 52.92; HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 69.72; MDA-MB-435 (Меланома) 69.93; RPMI-8226 (Лейкемія) 71.36 |
| <b>4.3c</b> | 86.33                                    | 11.64 – 120.05                             | UACC-62 (Меланома) 11.64; K-562 (Лейкемія) 40.70; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 49.14                               |

| 1           | 2     | 3               | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------|-------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.3d</b> | 75.72 | 1.58 – 130.24   | UACC-62 (Меланома) 1.58; SK-MEL-5 (Меланома) 14.30; K-562 (Лейкемія) 30.92; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) 31.52; LOX IMVI (Меланома) 34.42                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>4.6a</b> | 9.13  | -53.29 – 53.03  | MDA-MB-435 (Меланома) -53.29; SK-MEL-5 (Меланома) -42.57; OVCAR-3 (Рак яєчників) -39.80; SF-539 (Рак ЦНС) -38.15; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -24.70; SNB-75 (Рак ЦНС) -17.55; SF-295 (Рак ЦНС) -15.14; CCRF-CEM (Лейкемія) -14.97; RXF 393 (Рак нирок) -13.42; RPMI-8226 (Лейкемія) -12.79; LOX IMVI (Меланома) -4.84; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -4.75; UACC-62 (Меланома) -4.48; SR (Лейкемія) -1.28; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) -0.18; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 1.57; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 4.12                                                                                                                                                               |
| <b>4.6b</b> | 8.60  | -55.68 – 50.28  | OVCAR-3 (Рак яєчників) -55.68; OVCAR-4 (Рак яєчників) -50.90; UACC-62 (Меланома) -35.90; SK-MEL-5 (Меланома) -31.40; SNB-75 (Рак ЦНС) -27.11; MDA-MB-435 (Меланома) -26.72; TK-10 (Рак нирок) -10.71; SF-539 (Рак ЦНС) -9.24; SF-295 (Рак ЦНС) -9.09; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -4.00; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -3.80; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) -3.25; DU-145 (Рак простати) -2.80; RXF 393 (Рак нирок) -1.79; LOX IMVI (Меланома) -1.34; NCI-H322M (Недрібноклітинний рак легень) -0.82; SR (Лейкемія) 0.42; NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 1.65; NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 2.24                                                                                  |
| <b>4.6c</b> | 11.65 | -69.77 – 102.15 | OVCAR-3 (Рак яєчників) -69.77; UACC-62 (Меланома) -48.31; MDA-MB-435 (Меланома) -36.46; TK-10 (Рак нирок) -40.15; ACHN (Рак нирок) -31.23; OVCAR-4 (Рак яєчників) -30.49; SK-MEL-5 (Меланома) -27.41; T-47D (Рак молочної залози) -14.98; SF-539 (Рак ЦНС) -13.04; SW-620 (Епітеліальний рак кишківника) -11.18; CAKI-1 (Рак нирок) -10.79; SNB-75 KM12 (Епітеліальний рак кишківника) -8.99; MALME-3M (Меланома) -7.51; UO-31 (Рак нирок) -5.05; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) -5.02; COLO 205 (Епітеліальний рак кишківника) -4.82                                                                                                                                                                        |
| <b>4.6d</b> | 7.50  | -65.36 – 45.70  | HCT-116 (Епітеліальний рак кишківника) -65.36; RXF 393 (Рак нирок) -54.45; OVCAR-3 (Рак яєчників) -41.03; SK-MEL-5 (Меланома) -28.72; NCI/ADR-RES (Рак яєчників) -28.49; 786-0 (Рак нирок) -28.11; BT-549 (Рак молочної залози) -25.77; MDA-MB-435 (Меланома) -21.80; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) -21.15; HT29 (Епітеліальний рак кишківника) -17.38; MDA-MB-468 (Рак молочної залози) -14.46; SK-OV-3 (Рак яєчників) -13.71; CAKI-1 (Рак нирок) -12.16; A549/ATCC (Недрібноклітинний рак легень) -11.29; SF-539 (Рак ЦНС) -9.66; MALME-3M (Меланома) -9.04; M14 (Меланома) -6.64; SK-MEL-2 (Меланома) -2.32; HCC-2998 (Епітеліальний рак кишківника) -1.80; SF-295 (Рак ЦНС) 1.56; SNB-75 (Рак ЦНС) 5.88 |
| <b>4.5e</b> | 46.47 | -15.17 – 97.83  | MDA-MB-435 (Меланома) -15.17; RXF 393 (Рак нирок) -4.23; KM12 (Епітеліальний рак кишківника) 12.89; BT-549 (Рак молочної залози) 15.81; SF-295 (Рак ЦНС) 23.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Сполуки **4.6a-e** були відібрані для поглибленого дослідження протипухлинної дії. Дані експерименти підтвердили їх високу активність (табл. 4.3–4.5). Зокрема, активність сполук **4.6a** і **4.6b** на два два порядки переважала активність препаратів порівняння Цисплатин і Куркумін. Також слід відзначити високу чутливість ліній HCT-15 епітеліального раку кишківника та LOX IMVI, M14, MDA-MB-435 меланоми. Їх активність спостерігалася при концентраціях менше 10 нМ, що є нижче порогу визначення методу.



MG-MID = 2.394 $\mu$ M

HCT-15 (Епітеліальний рак кишківника)  $GI_{50} < 0.010 \mu M$   
 LOX IMVI (Меланома)  $GI_{50} < 0.010 \mu M$   
 M14 (Меланома)  $GI_{50} \leq 0.010 \mu M$   
 MDA-MB-435 (Меланома)  $GI_{50} \leq 0.010 \mu M$

Також у випадку сполук **4.6c-e** має місце дуже висока селективність щодо епітеліального раку кишківника.

Таблиця 4.3

Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 4.6a-е на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій ( $10^{-4}$ - $10^{-8}$ M)

| Лінія клітин<br>раку                                                    | Протиракова активність <i>in vitro</i> |       |                  |       |                  |      |                  |       |                  |      |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|------------------|-------|------------------|------|------------------|-------|------------------|------|
|                                                                         | 4.6a                                   |       | 4.6b             |       | 4.6c             |      | 4.6d             |       | 4.6e             |      |
|                                                                         | GI <sub>50</sub>                       | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI  | GI <sub>50</sub> | TGI   | GI <sub>50</sub> | TGI  |
| 1                                                                       | 2                                      | 3     | 4                | 5     | 6                | 7    | 8                | 9     | 10               | 11   |
| <b>Лейкемія (<i>Leucemia</i>)</b>                                       |                                        |       |                  |       |                  |      |                  |       |                  |      |
| CCRF-CEM                                                                | 0.108                                  | >100  | 0.036            | >100  | 0.613            | >100 | -                | >100  | >100             | >100 |
| HL-60 (TB)                                                              | 0.055                                  | >100  | 0.027            | >100  | 0.053            | -    | 0.349            | >100  | 0.485            | >100 |
| K-562                                                                   | 0.032                                  | >100  | 0.017            | >100  | >0.010           | >100 | > 0.010          | >100  | 0.064            | >100 |
| MOLT-4                                                                  | 0.198                                  | >100  | 0.065            | >100  | 1.65             | >100 | -                | >100  | >100             | >100 |
| RPMI-8226                                                               | 0.208                                  | 25.5  | 0.063            | >100  | >100             | >100 | >100             | >100  | >100             | >100 |
| SR                                                                      | 0.027                                  | -     | 0.020            | >100  | 0.613            | >100 | 0.090            | >100  | 0.140            | >100 |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                                        |       |                  |       |                  |      |                  |       |                  |      |
| A549/ATCC                                                               | 0.107                                  | >100  | 0.045            | >100  | 0.086            | >100 | 0.225            | >100  | -                | >100 |
| EKVX                                                                    | 0.368                                  | >100  | 0.152            | >100  | -                | >100 | 0.518            | >100  | >100             | >100 |
| HOP-62                                                                  | 1.02                                   | >100  | 0.156            | 36.5  | 2.46             | >100 | 1.65             | 37.5  | 11.1             | >100 |
| HOP-92                                                                  | 0.187                                  | 7.23  | 0.035            | 6.76  | -                | >100 | 10.5             | 56.6  | 32.0             | >100 |
| NCI-H226                                                                | 0.376                                  | >100  | 0.075            | >100  | 1.27             | >100 | 0.418            | >100  | 11.5             | >100 |
| NCI-H23                                                                 | 0.873                                  | >100  | 0.552            | >100  | 0.915            | >100 | 0.558            | >100  | >100             | >100 |
| NCI-H322M                                                               | 4.05                                   | >100  | 4.93             | >100  | 0.201            | -    | -                | >100  | >100             | >100 |
| NCI-H460                                                                | 0.090                                  | 57.4  | 0.040            | >100  | 0.052            | >100 | 0.023            | -     | 0.455            | >100 |
| NCI-H522                                                                | 0.032                                  | 0.357 | 0.019            | 0.649 | 0.046            | -    | 0.163            | >100  | 0.079            | >100 |
| <b>Рак ЦНС (<i>CNS Cancer</i>)</b>                                      |                                        |       |                  |       |                  |      |                  |       |                  |      |
| SF-268                                                                  | 0.519                                  | >100  | 0.061            | >100  | 0.399            | >100 | 0.635            | >100  | 5.02             | >100 |
| SF-295                                                                  | 0.076                                  | 67.7  | 0.039            | >100  | 0.034            | -    | 0.017            | 0.834 | 0.168            | 17.4 |
| SF-539                                                                  | 0.217                                  | 1.89  | 0.068            | -     | 0.203            | -    | 0.371            | -     | 1.94             | >100 |
| SNB-19                                                                  | 0.504                                  | >100  | 0.078            | >100  | 0.604            | >100 | 0.497            | 38.8  | 11.2             | >100 |
| SNB-75                                                                  | 0.321                                  | 4.28  | 0.082            | 3.57  | 0.503            | -    | 1.26             | 13.0  | 2.04             | 45.6 |
| U251                                                                    | 0.068                                  | -     | 0.040            | >100  | 0.123            | >100 | 0.300            | 17.2  | 1.18             | >100 |

Таблиця 4.3 (продовження)

| 1                                                         | 2     | 3     | 4       | 5     | 6       | 7     | 8       | 9     | 10     | 11   |
|-----------------------------------------------------------|-------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|--------|------|
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b> |       |       |         |       |         |       |         |       |        |      |
| <b>COLO 205</b>                                           | 0.246 | >100  | 0.062   | >100  | 0.071   | >100  | 0.081   | >100  | -      | >100 |
| <b>HCC-2998</b>                                           | 0.247 | >100  | 0.207   | >100  | 0.036   | >100  | 0.030   | >100  | 0.338  | >100 |
| <b>HCT-116</b>                                            | 0.224 | >100  | 0.042   | >100  | 0.042   | -     | 0.115   | >100  | 0.526  | >100 |
| <b>HCT-15</b>                                             | 0.064 | >100  | 0.041   | >100  | < 0.010 | >100  | < 0.010 | >100  | 0.061  | >100 |
| <b>HT29</b>                                               | 0.037 | 0.183 | 0.030   | 0.105 | 0.032   | >100  | 0.218   | -     | 0.283  | >100 |
| <b>KM12</b>                                               | 0.053 | >100  | 0.027   | >100  | 0.024   | >100  | 0.0178  | -     | 0.082  | >100 |
| <b>SW-620</b>                                             | 0.060 | >100  | 0.041   | >100  | 0.021   | >100  | 0.093   | -     | 0.158  | >100 |
| <b>Меланома (<i>Melanoma</i>)</b>                         |       |       |         |       |         |       |         |       |        |      |
| <b>LOX IMVI</b>                                           | 0.082 | >100  | 0.057   | >100  | < 0.010 | -     | 0.035   | >100  | -      | >100 |
| <b>MALME-3M</b>                                           | 0.824 | >100  | 0.062   | >100  | 0.094   | -     | 0.644   | >100  | 0.923  | >100 |
| <b>M14</b>                                                | 0.145 | 2.44  | 0.049   | -     | < 0.010 | 0.102 | 0.042   | >100  | 0.243  | >100 |
| <b>MDA-MB-435</b>                                         | 0.026 | 0.104 | < 0.010 | -     | < 0.010 | 0.152 | 0.014   | -     | 0.0359 | -    |
| <b>SK-MEL-2</b>                                           | 1.16  | >100  | 0.025   | -     | 0.489   | >100  | 0.290   | 16.2  | 4.51   | >100 |
| <b>SK-MEL-28</b>                                          | 0.048 | 0.483 | 0.446   | >100  | 0.917   | >100  | -       | >100  | >100   | >100 |
| <b>SK-MEL-5</b>                                           | 0.301 | >100  | 0.032   | 0.305 | 0.029   | 0.114 | 0.032   | 0.570 | 0.324  | >100 |
| <b>UACC-257</b>                                           | 0.046 | >100  | 0.039   | >100  | 1.04    | >100  | 0.204   | >100  | -      | >100 |
| <b>UACC-62</b>                                            | 0.082 | >100  | 0.035   | >100  | < 0.010 | 0.168 | < 0.010 | >100  | 0.066  | >100 |
| <b>Рак яєчників (<i>Ovarian Cancer</i>)</b>               |       |       |         |       |         |       |         |       |        |      |
| <b>IGROV1</b>                                             | 0.656 | >100  | 0.118   | >100  | 0.188   | >100  | 0.921   | >100  | 36.0   | >100 |
| <b>OVCAR-3</b>                                            | 0.055 | 0.662 | 0.032   | 0.173 | 0.087   | 0.264 | 0.299   | -     | 0.263  | >100 |
| <b>OVCAR-4</b>                                            | 0.283 | >100  | 0.293   | >100  | 0.114   | -     | -       | >100  | -      | >100 |
| <b>OVCAR-5</b>                                            | 0.357 | >100  | 0.113   | >100  | 0.820   | >100  | -       | >100  | >100   | >100 |
| <b>OVCAR-8</b>                                            | 0.111 | 30.1  | 0.048   | >100  | 0.301   | >100  | 0.730   | >100  | 7.84   | >100 |
| <b>NCI/ADR-RES</b>                                        | 0.355 | >100  | 0.086   | >100  | 0.080   | >100  | 0.306   | >100  | 0.394  | >100 |
| <b>SK-OV-3</b>                                            | 0.656 | >100  | 0.118   | >100  | 1.21    | >100  | 1.67    | >100  | 25.5   | >100 |
| <b>Рак простати (<i>Prostate Cancer</i>)</b>              |       |       |         |       |         |       |         |       |        |      |
| <b>PC-3</b>                                               | 0.268 | >100  | 0.075   | >100  | 2.61    | >100  | 0.338   | >100  | >100   | >100 |
| <b>DU-145</b>                                             | 0.280 | >100  | 0.189   | >100  | 0.276   | >100  | 0.737   | >100  | 0.827  | >100 |

Таблиця 4.3 (продовження)

| 1                                                 | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7    | 8       | 9     | 10    | 11   |
|---------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|---------|-------|-------|------|
| <b>Рак нирок (<i>Renal Cancer</i>)</b>            |       |       |       |       |       |      |         |       |       |      |
| <b>786-0</b>                                      | 0.440 | >100  | 0.063 | -     | 0.126 | -    | 0.919   | 12.4  | 32.8  | >100 |
| <b>A498</b>                                       | 0.066 | 0.735 | 0.035 | 0.964 | -     | >100 | 0.383   | 2.60  | 0.637 | >100 |
| <b>ACHN</b>                                       | 0.089 | >100  | 0.050 | >100  | 0.018 | -    | > 0.010 | >100  | 0.190 | >100 |
| <b>CAKI-1</b>                                     | 0.057 | >100  | 0.032 | >100  | 0.015 | -    | > 0.010 | -     | 0.113 | >100 |
| <b>RXF 393</b>                                    | 0.108 | 0.395 | 0.034 | 0.276 | 4.22  | >100 | 0.318   | 2.42  | 7.41  | 49.6 |
| <b>SN12C</b>                                      | 2.84  | >100  | 3.87  | >100  | 1.15  | >100 | 0.503   | >100  | >100  | >100 |
| <b>TK-10</b>                                      | 0.252 | 6.60  | 0.074 | 4.42  | -     | >100 | 1.44    | 11.6  | 29.5  | >100 |
| <b>UO-31</b>                                      | 0.744 | >100  | 0.086 | >100  | 0.158 | .    | 0.997   | >100  | >100  | >100 |
| <b>Рак молочної залози (<i>Breast Cancer</i>)</b> |       |       |       |       |       |      |         |       |       |      |
| <b>MCF7</b>                                       | 0.152 | >100  | 0.036 | >100  | 0.053 | >100 | 0.075   | >100  | -     | >100 |
| <b>MDA-MB-231/ATCC</b>                            | 1.87  | >100  | 0.080 | >100  | 0.031 | -    | 1.41    | >100  | 49.0  | >100 |
| <b>HS 578T</b>                                    | 0.234 | 4.03  | 0.033 | 0.548 | 0.854 | >100 | 0.449   | 15.3  | 0.531 | 68.2 |
| <b>BT-549</b>                                     | 2.98  | >100  | 0.098 | >100  | 0.249 | >100 | 2.75    | >100  | >100  | >100 |
| <b>T-47D</b>                                      | 0.186 | >100  | 0.047 | >100  | 0.046 | -    | 0.113   | >100  | -     | >100 |
| <b>MDA-MB-468</b>                                 | 0.065 | 0.709 | 0.030 | 0.333 | 0.209 | >100 | 0.136   | 0.767 | 0.274 | >100 |



Таблиця 4.4

**Селективність протиракової дії для найбільш активних сполук  
на рівні  $GI_{50}$  (C,  $\mu M$ )**

| Спо-<br>лука | Параметр  | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------------|-----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|              |           | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   |
| <b>4.6a</b>  | $GI_{50}$ | 0.105    | 0.789 | 0.133 | 0.284 | 0.302 | 0.353 | 0.575 | 0.274 | 0.915 |
|              | SI        | 3.943    | 0.525 | 3.113 | 1.458 | 1.371 | 1.173 | 0.720 | 1.511 | 0.452 |
| <b>4.6b</b>  | $GI_{50}$ | 0.038    | 0.667 | 0.064 | 0.061 | 0.084 | 0.115 | 0.531 | 0.132 | 0.054 |
|              | SI        | 5.105    | 0.291 | 3.031 | 3.180 | 2.310 | 1.687 | 0.365 | 1.470 | 3.593 |
| <b>4.6c</b>  | $GI_{50}$ | 17.16    | 0.719 | 0.034 | 0.311 | 0.290 | 0.400 | 0.948 | 1.443 | 0.240 |
|              | SI        | 0.140    | 3.330 | 70.41 | 7.698 | 8.255 | 5.985 | 2.525 | 1.659 | 9.975 |
| <b>4.6d</b>  | $GI_{50}$ | 25.11    | 1.757 | 0.081 | 0.513 | 0.159 | 0.785 | 0.573 | 0.538 | 0.822 |
|              | SI        | 0.134    | 1.919 | 41.62 | 6.571 | 21.20 | 4.294 | 5.883 | 6.266 | 4.101 |
| <b>4.6e</b>  | $GI_{50}$ | 50.11    | 44.39 | 0.241 | 3.591 | 15.16 | 28.33 | 33.83 | 50.41 | 37.45 |
|              | SI        | 0.584    | 0.660 | 121.5 | 8.154 | 1.931 | 1.034 | 0.866 | 0.581 | 0.782 |

Таблиця 4.5

**Середня концентрація 50% інгібування росту ( $GI_{50}$ ,  $\mu M$ ) у порівнянні з  
5-фторурацилом (5-FU), цисплатином і куркуміном**

| Сполука     | Вид раку |       |       |       |       |       |       |       |       |        |
|-------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|             | Л        | НКРЛ  | ЕПК   | РЦНС  | М     | РЯ    | РН    | РП    | РМЗ   | MG-MID |
| <b>4.6a</b> | 0.105    | 0.789 | 0.133 | 0.284 | 0.302 | 0.353 | 0.575 | 0.274 | 0.915 | 0.414  |
| <b>4.6b</b> | 0.038    | 0.667 | 0.064 | 0.061 | 0.084 | 0.115 | 0.531 | 0.132 | 0.054 | 0.194  |
| <b>4.6c</b> | 17.16    | 0.719 | 0.034 | 0.311 | 0.290 | 0.400 | 0.948 | 1.443 | 0.240 | 2.394  |
| <b>4.6d</b> | 25.11    | 1.757 | 0.081 | 0.513 | 0.159 | 0.785 | 0.573 | 0.538 | 0.822 | 3.371  |
| <b>4.6e</b> | 50.11    | 44.39 | 0.241 | 3.591 | 15.16 | 28.33 | 33.83 | 50.41 | 37.45 | 29,28  |
| 5-FU        | 15.1     | >100  | 8.4   | 72.1  | 70.6  | 61.4  | 45.6  | 22.7  | 76.4  | 52.5   |
| Цисплатин   | 6.3      | 9.4   | 21.0  | 4.7   | 8.5   | 6.3   | 10.2  | 5.6   | 13.3  | 9.48   |
| Куркумін    | 3.7      | 9.2   | 4.7   | 5.8   | 7.1   | 8.9   | 10.2  | 11.2  | 5.9   | 7.41   |

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

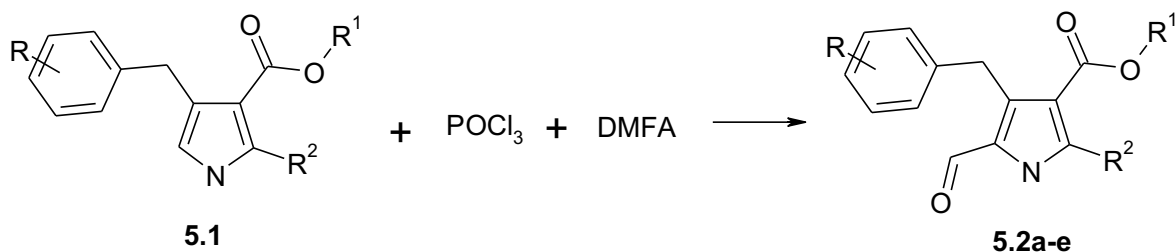
1. Досліджено взаємодію 2-аміно-5-(R-бензил)тіазолів з бромацетофенонами та 3-бромацетилкумаринами Отримано комбінаторну бібліотеку 2-R-бензилімідазо[2,1-b]тіазолу.
2. Проведені дослідження показали, що імідазо[2,1-b]тіазоли 4.3a-d, що містять арильний фрагмент в 6 положенні, виразної протипухлинної активності не проявляють Натомість заміна арильного замісника на кумариновий приводить до значного зростання активності похідних імідазо[2,1-b]тіазолу
3. Також слід відзначити високу чутливість ліній НСТ-15 епітеліального раку кишківника та LOX IMVI, M14, MDA-MB-435 меланоми. Їх активність спостерігалася при концентраціях менше 10 нМ, що є нижче порогу визначення методу.

За матеріалами розділу опубліковано роботу [103].



Будову піролів **5.1a–i** підтверджують дані ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії. У спектрах є характерні сигнали метильної групи, розташованої в положенні 2 гетероциклу (синглет при 2,3–2,5 м. ч.), метиленової групи бензильного замісника (синглет при 3,9–4,1 м. ч.), протону в положенні 5 пірольного циклу (синглет чи дублет при 6,0–6,5 м. ч. з константою спин-спінової взаємодії 1,5–2,5 Гц), а також широкий синглет NH-групи в слабкому полі (10,6–11,2 м. ч.).

Необхідною умовою для можливості використання органічних сполук як реагентів для побудови комбінаторних бібліотек є наявність високореакційної функціональної групи. У сполуках **5.1** є естерна група. Проте виявилось, що вона абсолютно інертна. Всі спроби здійснити гідроліз чи гідразиноліз були безуспішними. В той же час у піролах наявне вільне положення 5 пірольного циклу, яке є активним у реакціях електрофільного заміщення. Використавши метод формілювання Вільсмайєра-Хаака, ми одержали з високими виходами альдегіди **5.2a–e**.



**5.2a:** Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me

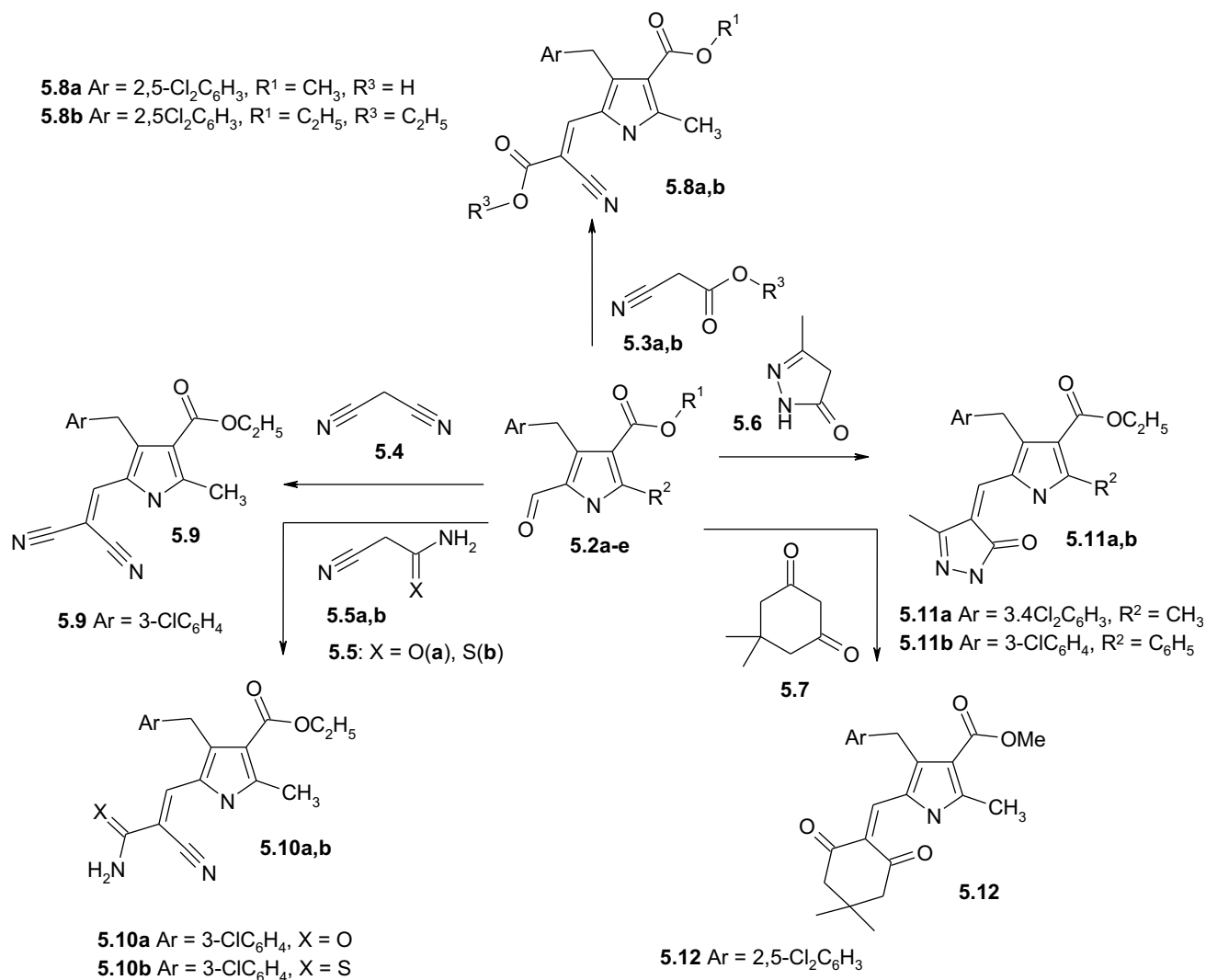
**5.2b:** Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Ph

**5.2c:** Ar = 2,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

**5.2d:** Ar = 2,5-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me

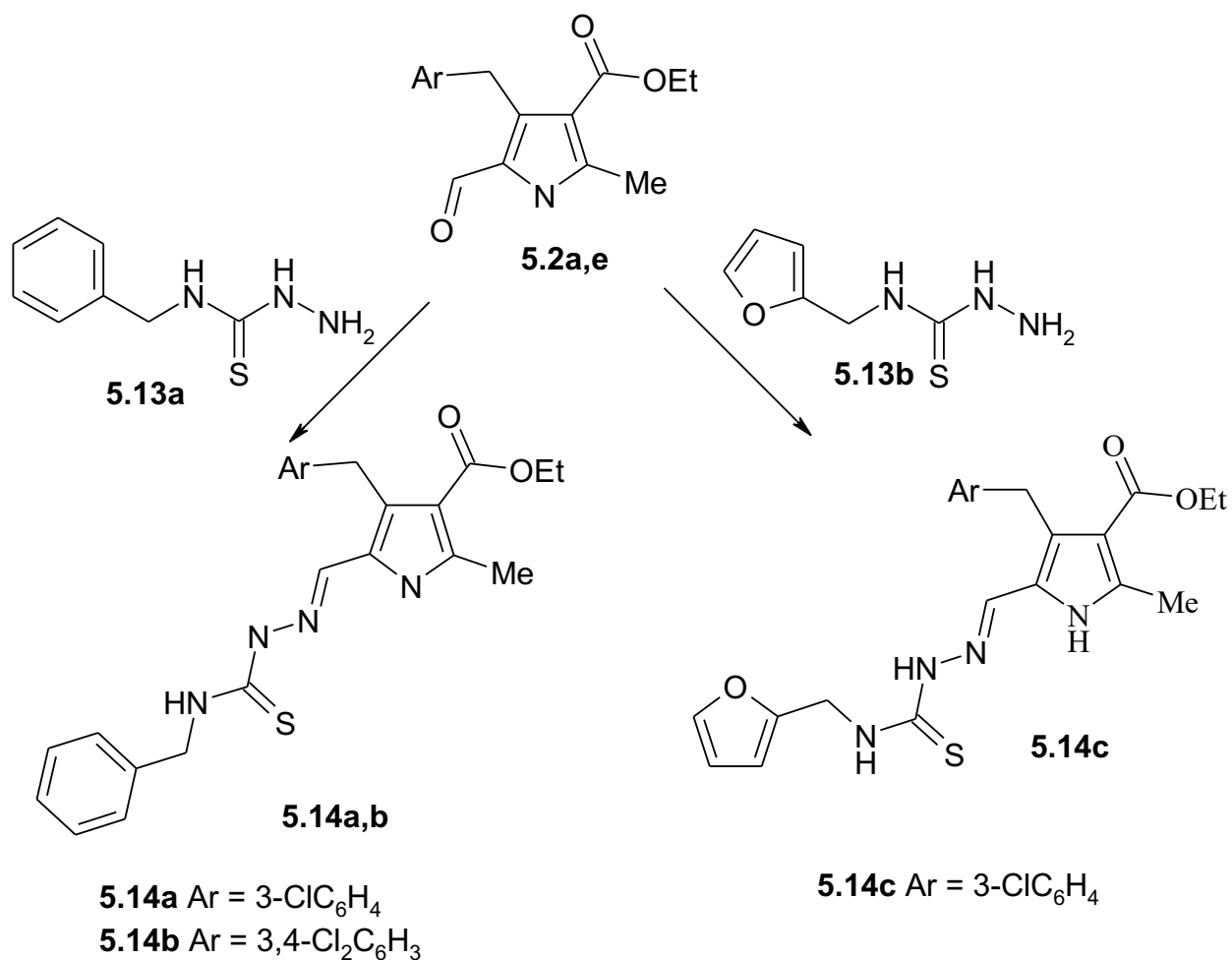
**5.2e:** Ar = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me

Виявилось, що піролкарбальдегіди **5.2** легко вступають у різноманітні реакції конденсації, зокрема зі сполуками з активними метиленовими групами, що реалізовано на прикладі їх взаємодії з ціаноцтовою кислотою та її похідними піразолоном і дімедоном.



Цікаві результати одержано під час вивчення конденсації метил 4-(2,5-дихлоробензил)-2-метил-5-форміл-1*H*-3-піролкарбоксилату **5.2a** з дімедоном в середовищі крижаної оцтової кислоти. Зокрема, на відміну від альдегідів аліфатичного ряду 2-піролкарбальдегід утворив продукт конденсації за метиленовою групою лише з однією молекулою дімедону, що підтверджено даними <sup>1</sup>H ЯМР спектра сполуки **5.12**. Слід зазначити аномально високе значення хімічного зсуву протону NH-групи пірольного циклу (13,76 м. ч.), що, очевидно, зумовлене існуванням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N–H⋯O=.

Як слід було очікувати, альдегіди легко вступають у реакцію з тіосемикарбазидами. Таким чином отримано тіосемикарбазони **5.14a-c**.



Отримані сполуки **5.8–5.12**, **5.14** – речовини білого кольору, добре розчинні в ДМФА, ДМСО, оцтовій кислоті, нерозчинні у воді та неполярних розчинниках. Їхні характеристики наведено у табл. 5.1.

Молекулярну структуру сполуки **5.11a** підтверджено з допомогою рентгеноструктурних досліджень. Аналіз дифракційних даних для її кристалів показав, що вона співкристалізується з оцтовою кислотою. В незалежній частині кристалічної структури знаходяться дві пари адуктів молекул **5.11a** і молекул оцтової кислоти. Геометричні параметри обидвох незалежних частин ідентичні в межах експериментальної похибки. Молекулярна структура адукта представлена на рис. 5.1. У молекулі **5.11a** пірольне і піразолонове кільця лежать практично в одній площині, їх з'єднує внутрішньомолекулярний водневий зв'язок типу N–H···O. Інші замісники також лежать в площині молекули, окрім 3,4-дихлоробензильного, котрий утворює двограний кут близький до 84° з площиною молекули.

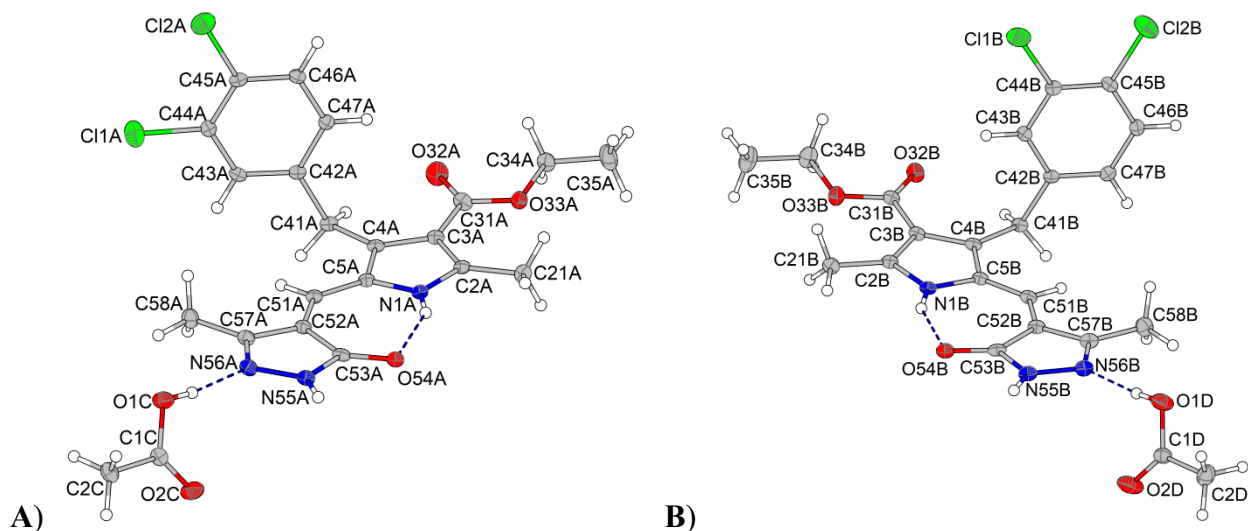


Рис. 5.1. Молекулярна структура обидвох незалежних частин (**A** і **B**) адукту етил 4-(3,4-дихлоробензил)-2-метил-5-[(*Z*)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідрo-4*H*-піразол-4-іліден)метил]-1*H*-пірол-3-карбоксилату з оцтовою кислотою **5.11a**

Показано позиції тільки тих неупорядкованих атомів, що мають більші параметри заселеності позиції.

Для сполук **5.1a-e**, **5.1g-i**, **5.8b**, **5.10a,b**, **5.12** досліджено протипухлинну активність (табл. 5.2). Встановлено, що вони володіють помірною дією. Зокрема, для піролів **5.1a-e**, **5.1g** спостерігалася активність відносно ліній раку молочної залози MCF7. Натомість сполука **5.12** була активна відносно меланоми (лінії M14 39.38, MDA-MB-435 та SK-MEL-5) та раку молочної залози (лінія MCF7).

Таблиця 5.1

## Характеристики сполук 5.1a-i, 5.8a, b, 5.9, 5.10a, b, 5.11 a, b, 5.12, 5.14a-c

| Сполука      | Знайдено, % |      | Обчислено, % |      | T <sub>пл</sub> , °C | Вихід, % | К-ть відхилень | Правила Ліпінського |     |        |        | Правила Вебера    |        | %ABS  |
|--------------|-------------|------|--------------|------|----------------------|----------|----------------|---------------------|-----|--------|--------|-------------------|--------|-------|
|              | C           | H    | C            | H    |                      |          |                | HBA                 | HBD | clog P | MW     | N <sub>ROTB</sub> | TPSA   |       |
| <b>5.1a</b>  | 63.84       | 5.29 | 63.76        | 5.35 | 115-116              | 51       | 0              | 3                   | 1   | 3.35   | 263.72 | 4                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1b</b>  | 56.18       | 4.31 | 56.40        | 4.39 | 119-120              | 69       | 0              | 3                   | 1   | 4.01   | 298.17 | 4                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1c</b>  | 73.92       | 7.18 | 74.05        | 7.04 | 83-84                | 52       | 0              | 3                   | 1   | 3.10   | 243.31 | 5                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1d</b>  | 64.71       | 5.87 | 64.87        | 5.81 | 82-83                | 42       | 0              | 3                   | 1   | 3.73   | 277.75 | 5                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1e</b>  | 64.65       | 5.72 | 64.87        | 5.81 | 125-126              | 44       | 0              | 3                   | 1   | 3.78   | 277.75 | 5                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1f</b>  | 57.54       | 4.75 | 57.71        | 4.84 | 144-145              | 54       | 0              | 3                   | 1   | 4.38   | 312.20 | 5                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1g</b>  | 65.71       | 6.13 | 65.86        | 6.22 | 119-120              | 51       | 0              | 3                   | 0   | 3.80   | 291.78 | 5                 | 31.24  | 98.22 |
| <b>5.1h</b>  | 78.79       | 6.58 | 78.97        | 6.63 | 75-76                | 54       | 0              | 3                   | 1   | 4.97   | 319.40 | 6                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.1i</b>  | 70.84       | 5.21 | 70.69        | 5.34 | 120-121              | 44       | 1              | 3                   | 1   | 5.18   | 339.82 | 6                 | 42.10  | 94.48 |
| <b>5.8a</b>  | 54.88       | 3.54 | 54.98        | 3.59 | 237-238              | 79       | 0              | 6                   | 2   | 3.76   | 393.23 | 6                 | 103.19 | 73.40 |
| <b>5.8b</b>  | 58.07       | 4.55 | 57.94        | 4.63 | 217-218              | 72       | 1              | 6                   | 1   | 5.13   | 435.31 | 9                 | 92.19  | 77.19 |
| <b>5.9</b>   | 64.66       | 4.49 | 64.50        | 4.56 | 167-168              | 60       | 0              | 5                   | 1   | 4.05   | 353.81 | 6                 | 89.68  | 78.06 |
| <b>5.10a</b> | 61.51       | 4.70 | 61.38        | 4.88 | 231-232              | 65       | 0              | 6                   | 3   | 2.99   | 371.82 | 7                 | 108.98 | 71.40 |
| <b>5.10b</b> | 58.45       | 4.79 | 58.83        | 4.68 | 158-159              | 71       | 0              | 5                   | 3   | 3.18   | 387.89 | 7                 | 91.91  | 77.29 |
| <b>5.11a</b> | 57.00       | 4.41 | 57.16        | 4.56 | 153-154              | 82       | 0              | 6                   | 2   | 4.20   | 420.30 | 6                 | 87.85  | 78.69 |
| <b>5.11b</b> | 67.19       | 5.06 | 67.04        | 4.95 | 217-218              | 86       | 1              | 6                   | 2   | 5.02   | 447.92 | 7                 | 87.85  | 78.69 |
| <b>5.12</b>  | 61.41       | 5.02 | 61.62        | 5.17 | 181-182              | 67       | 0              | 5                   | 1   | 4.63   | 448.35 | 5                 | 76.24  | 82.70 |
| <b>5.14a</b> | 61.74       | 5.29 | 61.46        | 5.37 | 135 - 136            | 69       | 1              | 6                   | 3   | 5.71   | 469.01 | 11                | 78.51  | 81.91 |
| <b>5.14b</b> | 57.39       | 4.75 | 57.26        | 4.81 | 153-154              | 71       | 2              | 6                   | 3   | 6.34   | 503.45 | 11                | 78.51  | 81.91 |
| <b>5.14c</b> | 57.35       | 5.14 | 57.57        | 5.05 | 145 - 147            | 75       | 0              | 7                   | 3   | 4.97   | 458.97 | 11                | 91.65  | 77.38 |



Таблиця 5.2

**Цитотоксичність піролів 5.1, 5.8b, 5.10a,b, 5.12 у концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин**

| Сполука      | Середня<br>мітотична<br>активність<br>60 ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична<br>активність, GP, %                                                                                                         |
|--------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5.1a</b>  | 84.41                                             | 56.45 – 113.27                                      | MOLT-4562 (Лейкемія) 72.58;<br>SR (Лейкемія) 69.53;<br>UO-31 (Рак нирок) 59.54;<br>MCF7 (Рак молочної залози) 56.45                                                |
| <b>5.1b</b>  | 84.56                                             | 67.34 – 112.16                                      | CCRF-CEM 86.13 (Лейкемія) 76.13;<br>UO-31 (Рак нирок) 76.24;<br>MCF7 (Рак молочної залози) 67.34                                                                   |
| <b>5.1c</b>  | 75.35                                             | 52.49 – 101.33                                      | MCF7 (Рак молочної залози) 68.44;<br>UO-31 (Рак нирок) 63.68;<br>GROV1 (Рак яєчників) 52.30                                                                        |
| <b>5.1d</b>  | 88.58                                             | 56.55 – 109.41                                      | MOLT-4562 (Лейкемія) 69.35;<br>MDA-MB-435 (Меланома) 70.65,<br>MCF7 (Рак молочної залози) 56.55                                                                    |
| <b>5.1e</b>  | 79.93                                             | 43.32 – 108.53                                      | SR (Лейкемія) 43.32;<br>COLO 205 (Рак товстої кишки) 63.25;<br>HCT-116 205 (Рак товстої кишки) 63.25;<br>MCF7 (Рак молочної залози) 62.41                          |
| <b>5.1g</b>  | 82.39                                             | 51.49 – 121.83                                      | SR (Лейкемія) 51.49;<br>SF-268 (Рак ЦНС) 65.26;<br>PC-3 (Рак простати) 71.11;<br>MCF7 (Рак молочної залози) 69.53                                                  |
| <b>5.1h</b>  | 78.65                                             | 49.48 – 107.81                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 63.12<br>HL-60(TB) (Лейкемія) 59.54;<br>MOLT-4 (Лейкемія) 49.48                                                                                |
| <b>5.1i</b>  | 81.54                                             | 63.68 – 112.73                                      | CCRF-CEM (Лейкемія) 72.58;<br>MOLT-4 (Лейкемія) 72.58.<br>SF-268 (Рак ЦНС) 65.47;<br>UO-31 (Рак нирок) 63.68                                                       |
| <b>5.8b</b>  | 91.25                                             | 71.32 – 121.41                                      | SNB-19 (Рак ЦНС) 71.32                                                                                                                                             |
| <b>5.10a</b> | 87.23                                             | 46.58 – 105.93                                      | RPMI-8226 (Лейкемія) 64.13;<br>NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень)<br>46.58                                                                                    |
| <b>5.10b</b> | 89.53                                             | 31.45 – 111.84                                      | NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень)<br>31.45;<br>MALME-3M (Меланома) 73.21;<br>NCI/ADR-RES (Рак яєчників) 68.54                                                |
| <b>5.12</b>  | 75.53                                             | 29.31 – 105.11                                      | SW-620 (Рак товстої кишки) 54.45;<br>M14 39.38 (Меланома) 29.31;<br>MDA-MB-435 (Меланома) 41.24;<br>SK-MEL-5 (Меланома) 32.29;<br>MCF7 (Рак молочної залози) 29.28 |

Антигрибкову та антибактеріальну активність синтезованих речовин оцінювали за величиною мінімальної фунгіцидної та бактерицидної концентрацій (МФцК та МБцК) по відношенню до грибів роду *Candida*, а також деяких грам-позитивних та грам-негативних бактерій. Мікробіологічні дослідження дали можливість встановити, що синтезовані сполуки характеризуються протимікробною дією в широкому діапазоні концентрацій 7.81 – 500 мкг/мл (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

## Протимікробна та протигрибкова активність сполук

| Сполуки    | Тестові культури мікроорганізмів |       |                                    |       |                              |      |                                       |       |                               |       |
|------------|----------------------------------|-------|------------------------------------|-------|------------------------------|------|---------------------------------------|-------|-------------------------------|-------|
|            | <i>S. aureus</i><br>209          |       | <i>B. sterothermophilus</i><br>718 |       | <i>S. typhimurium</i><br>441 |      | <i>C. albicans</i><br>ATCC<br>885/653 |       | <i>C. krusei</i><br>ATCC 6258 |       |
|            | Концентрація препаратів (мкг/мл) |       |                                    |       |                              |      |                                       |       |                               |       |
|            | МБсК                             | МБцК  | МБсК                               | МБцК  | МБсК                         | МБцК | МФсК                                  | МФцК  | МФсК                          | МФцК  |
| 5.1b       | 31.25                            | 31.25 | 62.5                               | 125   | 125                          | 125  | 31.25                                 | 31.25 | 15.62                         | 15.62 |
| 5.1d       | 31.25                            | 31.25 | 250                                | 250   | 250                          | 500  | 15.62                                 | 31.25 | 7.81                          | 7.81  |
| 5.1e       | 31.25                            | 62.5  | 7.81                               | 15.62 | 62.5                         | 62.5 | 31.25                                 | 31.25 | 31.25                         | 31.25 |
| 5.1f       | 62.5                             | 125   | 62.5                               | 62.5  | 62.5                         | 62.5 | 62.5                                  | 62.5  | 15.62                         | 15.62 |
| 5.8a       | 62.5                             | 62.5  | 62.5                               | 62.5  | 62.5                         | 62.5 | 31.25                                 | 31.25 | 15.62                         | 15.62 |
| 5.8b       | 31.25                            | 62.5  | 3.91                               | 7.81  | 62.5                         | 62.5 | 62.5                                  | 62.5  | 15.62                         | 15.62 |
| 5.9        | 62.5                             | 62.5  | 62.5                               | 125   | 250                          | 250  | 15.62                                 | 62.5  | 31.25                         | 31.25 |
| 5.10a      | 7.81                             | 7.81  | 15.62                              | 15.62 | 62.5                         | 62.5 | 15.62                                 | 31.25 | 7.81                          | 7.81  |
| 5.10b      | 31.25                            | 62.5  | 15.62                              | 31.25 | 31.25                        | 62.5 | 31.25                                 | 62.5  | 31.25                         | 31.25 |
| 5.11a      | 62.5                             | 62.5  | 31.25                              | 62.5  | 62.5                         | 62.5 | 62.5                                  | 62.5  | 31.25                         | 31.25 |
| 5.11b      | 31.25                            | 62.5  | 62.5                               | 62.5  | 62.5                         | 62.5 | 31.25                                 | 62.5  | 7.81                          | 7.81  |
| 5.12       | 62.5                             | 62.5  | 31.25                              | 62.5  | 250                          | 500  | 31.25                                 | 62.5  | 15.62                         | 15.62 |
| 5.14a      | 31.25                            | 62.5  | 31.25                              | 31.25 | 31.25                        | 62.5 | 31.25                                 | 31.25 | 15.62                         | 15.62 |
| 5.14b      | 31.25                            | 62.5  | 15.62                              | 62.5  | 62.5                         | 125  | 31.25                                 | 62.5  | 31.25                         | 31.25 |
| Конт-роль* | 1.95                             | 7.81  | 0.97                               | 3.9   | 62.5                         | 125  | 15.62                                 | 62.5  | 7.81                          | 7.81  |

\* – як контроль використовували препарат “Біфоназол”, 1% розчин для зовнішнього застосування у флаконах по 15 мл, “Tropo GmbH”; “Bayer AG” та “Bayer HealthCare AG”, Іспанія/Німеччина.

При детальному аналізі результатів встановлено, що протимікробна активність по відношенню до референс-штаму грампозитивних бактерій *S. aureus* 209 та *B. sterothermophilus* 718 залежить від структури досліджуваних похідних піролу, а саме по відношенню до штаму *S. aureus* 209 найвищу активність проявила сполука **5.10a**, її МБсК та МБцК становить

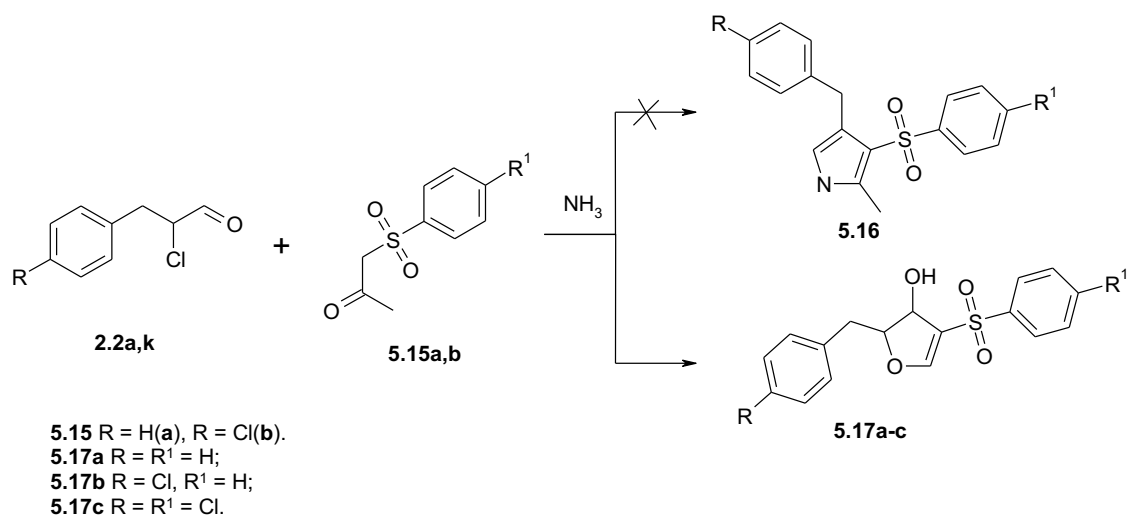
7.81 мкг/мл, а по відношенню до штаму *B. sterothermophilus* 718 – сполука **5.8b**, МБсК становить 3.91 мкг/мл, а МБцК – 7.81 мкг/мл. Результати, які отримані при тестуванні синтезованих речовин по відношенню до штамів *S. typhimurium* 441 та *C. albicans* ATCC 885/653, дозволяють зробити висновок, що введення тих чи інших структурних фрагментів у молекулу піролу, суттєво не впливає на протимікробну активність досліджуваних похідних, і вона залишається помірною.

Особливий інтерес виявляють результати, отримані при тестуванні на фунгіцидну активність по відношенню до референс-штаму грибка *Candida krusei* ATCC 6258, оскільки останній володіє природною стійкістю до флуконазолу, а смертність від фунгемій, викликаних ним, значно вища в порівнянні з *Candida albicans*. Встановлено, що МФцК для сполук **5.1d**, **5.10a**, **5.11b** становить 7.81 мкг/мл, що прирівнюється до МФцК протигрибкового засобу біфоназолу, який був використаний як контроль. Таким чином, отримані дані видаються особливо цікавими у контексті подальших поглиблених досліджень.

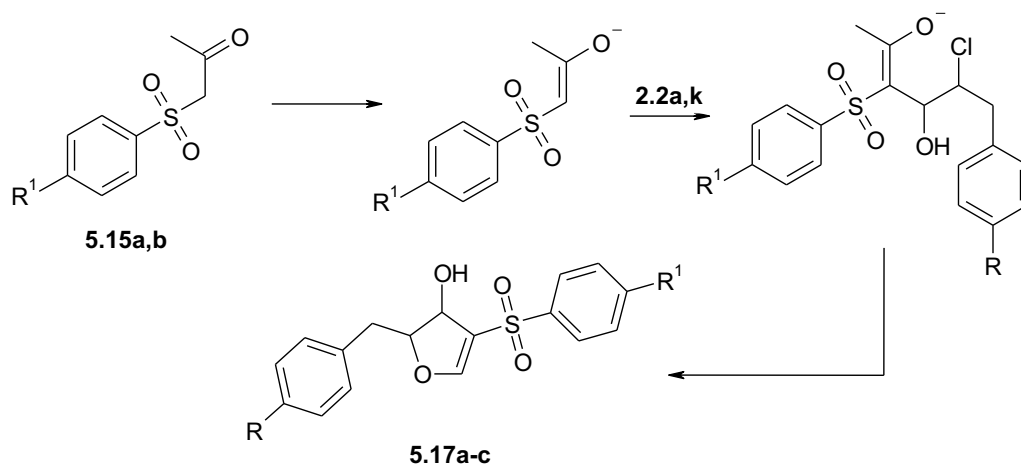
Оскільки вище описаний спосіб дозволяє отримувати тризаміщені піроли, що містять бензильний фрагмент в 4-му положенні, було доцільно ввести у цю реакцію широкий спектр метиленактивних компонентів. Одними з таких реагентів, які нами вивчені, є арилсульфоацетони **5.15a,b**. Такі, активовані сульфогрупою метиленкетони мають високу СН-кислотність і високу реакційну здатність, яку, зокрема, досліджено у реакціях з азидами в синтезі триазолів [194].

Сульфоацетони **5.15a,b** було введено у реакцію в аналогічних умовах, як і ацетооцтовий і бензоїлоцтовий естер. Однак, як встановлено, реакція не приводить до утворення піролу **5.16**, а основним продуктом є гідрофурані **5.17a,b**, продукти перерваної реакції Фейст-Бенара. Подібні 2,3-дигідрофуран-3-оли досить часто виділяють в умовах реакції Фейст-Бенара [195-197], однак, в умовах реакції Ганча, утворення цих продуктів малоймовірне. Зокрема, нещодавно було показано [198], що реакція етил-4,4-

діетокси-3-оксобутаноата з 2-хлороацетальдегідом і ацетатом амонію призводить до утворення 2,3-дигідрофуран-3-олу. У нашому випадку використано водний розчин аміаку в якості донора азоту, але, не дивлячись на його більш високу нуклеофільність, результатом реакції також було утворення похідного фурану **5.17**. Такий підсумок реакції підтверджено рядом паралельних спроб.



Утворення 2,3-дигідрофуран-3-олів **5.17a-c** можна пояснити тим, що дія основ на сильноокислі сульфоацетони відбувається швидко і призводить до утворення стабільних енольних форм. З іншого боку, для формування енамінів такі умови не сприятливі. Утворений аніон є м'яким нуклеофілом і реагує з м'яким електрофілом, яким виступає карбонільна група хлороальдегіду з утворенням відповідних продуктів.



Отримані сульфофурани – тверді кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення. В спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР фуранів **5.17a-c** характерний набір сигналів: метильних груп – в районі 2.15 м. ч., метиленових – в області 2.70-2.80 м. ч., протона фуранового кільця – в області 4.50 і 4.70 м. ч. і сигнал гідроксигрупи – в діапазоні 5.50-5.70 м. ч. відповідно.

Таким чином, нами знайдено цікавий приклад селективного утворення продуктів перерваної реакції Фейст-Бенара, 2,3-дигідрофуран-3-олів, як конкурентів утворення піролів в умовах їх синтезу за Ганчем.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Взаємодією 3-арил-2-хлорпропаналів з 1,3-дикарбонільними сполуками – метилацетоацетатом, ацетооцтовим та бензоїлоцтовим естерами – у спирті та за наявності водного аміаку в умовах реакції Ганча отримано серію алкіл 4-бензил-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилатів.
2. Застосовуючи метод формілювання Вільсмаєра-Хаака, алкіл 4-бензил-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати були перетворені з високими виходами у алкіл 4-бензил-5-форміл-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати.
3. Досліджено алкіл 4-бензил-5-форміл-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати в реакції зі сполуками з активною метиленовою групою.
4. Встановлено, що взаємодія 3-арил-2-хлорпропаналів з арилсульфоацетонами не приводить до утворення піролів, а основним продуктом є 4-арилсульфоніл-2-*R*-бензил-2,3-дигідрофуран-3-оли, продукти перерваної реакції Фейст-Бенарі.
5. Встановлено, що отримані похідні піролу проявляють помірну протипухлинну та протимікробну активності.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [199, 200].

## РОЗДІЛ 6 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### Загальна методика синтезу 3-арил-2-хлоропропаналів 2.2a-v

Реакцію проводять у трьохгорлій колбі ємністю 500 мл, оснащений мішалкою, лічильником бульбашок та крапельною лійкою. В колбу вносять 0.2 моль (13 мл) акролеїну, 0.06 моль (10г)  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  та 50 мл ацетону. При енергійному перемішуванні з крапельної лійки додають охолоджений розчин 0.2 моль хлориду арендіазонію. Температуру реакційної суміші підтримують в інтервалі 30–50°C. Після закінчення реакції (припинення виділення газу) суміш переносять в ділильну лійку та екстрагують хлороформом. Після відгонки розчинника залишок переганяють у вакуумі.

### Загальна методика синтезу 2-аміно-5-(R-бензил)тіазолів 2.4a-w

Розчиняли 7.6 г (0.1 моль) тіосечовини і 0.1 моль 3-арил-2-хлорпропаналу **3.1** в 60 мл етанолу. Розчин нагрівали у колбі із зворотним холодильником 1.5–2 год. Далі виливали у воду і нагрівали до кипіння. Гарячий водний розчин підлучнювали водним аміаком, охолоджували та відфільтровували. Перекристалізовували із суміші  $\text{CCl}_4$ – $\text{CHCl}_3$ .

### Загальна методика синтезу амідів 3.1, 3.2, 3.5, 3.8, 3.9-3.12, 3.33, 3.34, 3.40, 3.41, 3.50, 3.55-3.59

До розчину 0.01 моль амінотіазолу **2.4** та 1.5мл триетиламіну в 15 мл діоксану додавали розчин 0.01 моль відповідного хлорангідриду в 20 мл діоксану. Залишали на 1 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води. Осад, що утворився, фільтрували та перекристалізовували із спирту або ДМФА чи їх суміші.

*N*-[5-(2,5-Дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід **3.1c**. Вихід 77%,  $T_{\text{пл}}$  186–187°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\delta$ , м. ч: 2.11 (с, 3H, Me), 4.16 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.15 (с, 1H, 4-H, тіазол), 7.28 (д.д, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.39–7.46 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 11.88 ш.с (1H, NH).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]пентанамід 3.1h.** Вихід 83%. Тпл 135–136°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.88 (с, 1H, NH), 7.44 (дд,  $J = 7.4, 1.3$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.42–7.37 (м, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.35–7.24 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.20 (с, 1H, тіазол), 4.17 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.37 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70–1.47 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.35–1.17 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]пентанамід 3.1i.** Вихід 77%. Тпл 142–143°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.92 (с, 1H, NH), 7.36 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.27 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.22 (с, 1H, тіазол), 4.06 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.36 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.73–1.41 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37–1.13 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.85 (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]гептанамід 3.1l.** Вихід 70%. Тпл 138–139°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.82 (с, 1H, NH), 7.18 (с, 1H, тіазол), 7.15–7.02 (ш.с, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.00 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.40–2.29 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63–1.45 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.34–1.12 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.84 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)циклогексанкарбоксамід 3.1m.** Вихід 80%. Тпл 164–165°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.84 (с, 1H, NH), 7.40–7.26 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.25–7.13 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , тіазол), 4.05 (с, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.48–2.24 (м, 1H, CH), 1.89–1.64 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.64–1.58 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.44–1.27 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.29–1.07 (м, 3H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ).

***N*-[5-(2,5-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]циклогексанкарбоксамід 3.1n.** Вихід 86%. Тпл 182–184°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.89 (с, 1H, NH), 7.51 (д,  $J = 2.1$  Гц, 1H, 6H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.48 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H, 3H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.35 (дд,  $J = 8.5, 2.2$  Гц, 1H, 4H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.24 (с, 1H, тіазол), 4.16 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.48–2.35 (м, 1H, CH), 1.82–1.65 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.65–1.53 (м, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.44–1.29 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.28 – 1.07 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ ).

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)бензамід 3.2a.** Вихід 78%. Тпл 190–192°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.48 (с, 1H, NH), 8.04 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.61 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.52 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.37–7.27 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , тіазол), 7.23 (т,  $J = 6.2$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.11 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**2-Хлоро-*N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]бензамід 3.2d.** Вихід 75%. Тпл 205–206°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.55 (с, 1H, NH), 7.62–7.49 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.49–7.41 (м, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.39–7.32 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.32–7.19 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , тіазол), 4.15 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**2-Бromo-*N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]бензамід 3.2f.** Вихід 82%. Тпл 222–223°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.57 (с, 1H, NH), 7.70 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.55 (дд,  $J = 7.4, 1.4$  Гц, 1H, 2H- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 7.50–7.40 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.39–7.35 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.34 (с, 1H, тіазол), 7.32–7.23 (м, 2H, тіазол), 4.14 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**3,4-Диметокси-*N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]бензамід 3.2g.** Вихід 76%. Тпл 201–202°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.35 (с, 1H, NH), 7.71 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.30 (с, 1H, тіазол), 7.20 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.11–6.98 (м, 4H), 4.05 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.27 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 164.62, 158.31, 152.75, 148.78, 140.63, 138.10, 134.88, 131.84, 129.42, 128.90, 127.52, 125.90, 124.50, 122.39, 111.55, 111.42, 56.13, 56.09, 32.37, 21.44.

**(2*E*)-*N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3-фенілпроп-2-енамід 3.5a.** Вихід 88%. Тпл 201–202°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.19 (с, 1H, NH), 7.67 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.64–7.56 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.50–7.39 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.35–7.25 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , тіазол), 7.22 (т,  $J = 6.9$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.89 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**(2*E*)-*N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-3-3-фенілпроп-2-енамід 3.5b.** Вихід 81%. Тпл 224–225°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.24 (с, 1H, NH), 7.68 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.66–7.59 (м, 2H), 7.48–7.40 (м, 3H), 7.36–7.24 (м, 3H), 7.14 (т,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 6.89 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H,  $=\text{CH}$ ), 4.09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 163.46, 161.40 (д,  $J = 242.1$  Гц), 157.56, 142.60, 136.94 (д,  $J = 2.9$  Гц), 135.50, 134.78, 132.07, 130.76, 130.70 (д,  $J = 8.1$  Гц), 129.55, 128.43, 120.13, 115.73 (д,  $J = 21.2$  Гц), 31.54.



### Загальна методика синтезу ціаноацетамідів 3.1d,e

До розчину 0.01 моль амінотіазолу **2.4** в 15 мл бензолу додавали розчин 0.01 моль 2,5-диметил-1-ціаноацетилпіразолу. Кипятили протягом 15–30 хв. Охолоджували, осад, що утворився, фільтрували та перекристалізовували із спирту.

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-ціаноацетамід 3.1d.** Вихід 91%, Тпл 201–202°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.33 (с, 1H, NH), 7.45 (дд,  $J = 7.4$ , 1.3 Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.41 (дд,  $J = 7.3$ , 1.6 Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.35–7.27 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.25 (с, 1H, тіазол), 4.19 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.98 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-ціаноацетамід 3.1e.** Вихід 84%. Тпл 212–213°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.29 (с, 1H, NH), 7.36 (д,  $J = 7.9$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.28 (д,  $J = 11.5$  Гц, 2H), 7.26 (с, 1H, тіазол), 4.09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

### Загальна методика синтезу 2-арилметилтіазолів 3.6a-d, 3.7a,b

Розчиняли 0.1 моль арилтіосечовини і 0.1 моль 3-арил-2-хлорпропаналь **3.1** в 60 мл етанолу. Розчин нагрівали у колбі зі зворотним холодильником 1.5–2 год. Охолоджують, підлучнюють водним розчином аміаку. Осад відфільтровують і перекристалізовують зі спирту.

**5-(4-фторобензил)-*N*-(4-фторофеніл)-1,3-тіазол-2-амін 3.6a.** Вихід 84%. Тпл 185–186°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 10.03 (с, 1H, NH), 7.80–7.44 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.40–7.20 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.19–7.04 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.00 (с, 1H, тіазол), 4.00 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

***N*-[5-(2-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]піридин-2-амін 3.7a.** Вихід 78%. Тпл 172–173°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.06 (с, 1H, NH), 8.20 (д,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 7.64 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.23–7.08 (м, 4H), 7.06 (с, 1H, тіазол), 7.00 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 6.88–6.81 (м, 1H), 4.03 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**2-(2,4-диметилфенокси)-*N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід 3.9е.** Вихід 79%. Тпл 140–141°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.14 (с, 1H, NH), 7.26 (с, 1H, тіазол), 7.21–7.12 (м, 1H), 7.09–6.98 (м, 3H), 6.95 (с, 1H), 6.89 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.67 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 4.78 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.03 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 167.29, 156.78, 154.31, 140.60, 138.15, 135.01, 132.25, 131.82, 130.05, 129.40, 128.94, 127.58, 127.45, 126.33, 125.88, 111.71, 66.90, 32.38, 21.46, 20.51, 16.47.

***N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-(2-метилфенокси)ацетамід 3.9g.** Вихід 76%. Тпл 135–136°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.19 (с, 1H, NH), 7.29 (дд,  $J = 8.4, 5.7$  Гц, 2H), 7.27 (с, 1H), 7.17–7.08 (м, 4H), 6.85 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.78 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 4.83 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.07 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 167.22, 161.40 (д,  $J = 242.2$  Гц), 156.86, 156.38, 136.88 (д,  $J = 3.0$  Гц), 135.14, 132.08, 131.11, 130.67 (д,  $J = 8.0$  Гц), 127.36, 126.58, 121.40, 115.73 (д,  $J = 21.2$  Гц), 111.69, 66.72, 31.49, 16.52.

**2-(2,5-Диметилфенокси)-*N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]ацетамід 3.9h.** Вихід 78%. Тпл 161–162°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.15 (с, 1H, NH), 7.32–7.27 (м, 2H), 7.26 (с, 1H, тіазол), 7.12 (т,  $J = 8.7$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.01 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6.66 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.62 (с, 1H), 4.80 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.07 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.21 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 167.17, 165.94, 161.36 (д,  $J = 242.1$  Гц), 156.23, 136.85 (д,  $J = 2.6$  Гц), 136.50, 135.13, 132.04, 130.81, 130.64 (д,  $J = 8.1$  Гц), 123.39, 121.90, 115.70 (д,  $J = 21.2$  Гц), 112.54, 66.69, 31.46, 21.47, 16.13.

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-(3-метилфенокси)ацетамід 3.9i.** Вихід 88%. Тпл 125–126°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.20 (с, 1H, NH), 7.46–7.37 (м, 2H), 7.33–7.24 (м, 3H), 7.14 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.77 (с, 2H), 6.71 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 4.78 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.18 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 167.18, 158.23, 156.85,

139.51, 138.02, 135.61, 133.19, 131.40, 130.20, 129.93, 129.71, 129.15, 128.08, 122.45, 115.76, 111.83, 66.39, 30.25, 21.56.

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-(4-хлорофенокси)ацетамід**

**3.9m.** Вихід 84%. Тпл 163–164°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.21 (с, 1H, NH), 7.39 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.35 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.33 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.31 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.29–7.25 (м, 3H), 6.97 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.94 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 4.81 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.08 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 169.16, 166.81, 157.05, 139.71, 135.32, 131.60, 131.55, 130.66, 129.69, 128.93, 125.37, 116.80, 66.68, 31.56.

***N*-[5-(4-бромобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-(2,4-диметилфенокси)-**

**ацетамід 3.9q.** Вихід 92%. Тпл 168–169°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.12 (с, 1H, NH), 7.48 (д,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 7.26 (с, 1H), 7.21 (д,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 6.95 (с, 1H), 6.89 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.67 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H), 4.77 (с, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.06 (с, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.17 (с, 1H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 167.30, 156.91, 154.27, 140.14, 135.34, 131.85, 131.78, 131.44, 131.04, 130.03, 127.41, 126.31, 119.99, 111.71, 66.91, 31.63, 20.49, 16.44.

***N*-[5-(2,5-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-феноксиацетамід 3.9s.**

Вихід 87%. Тпл 160–161°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.26 (с, 1H, NH), 7.53 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H, 6H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.47 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H, 3H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.35 (дд,  $J = 8.6, 2.5$  Гц, 1H, 4H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.30–7.22 (м, 3H), 7.00–6.89 (м, 3H), 4.81 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.18 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 167.21, 158.19, 156.99, 140.26, 135.99, 132.43, 131.96, 131.59, 130.94, 129.99, 129.34, 128.99, 121.67, 114.97, 66.40, 30.04.

***N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-**

**карбоксамід 3.10d.** Вихід 87%. Тпл 198–199°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.34 (с, 1H, NH), 7.38–7.24 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ , тіазол), 7.22 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ), 6.98 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.91–6.79 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 5.09 (т,  $J = 3.5$  Гц, 1H, CH), 4.39 (д,  $J = 2.2$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.11 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-**

**карбоксамід 3.10e.** Вихід 89%. Тпл 230–231°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,

ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.35 (с, 1H, NH), 7.35 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.32–7.23 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, тіазол), 6.97 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.91–6.79 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.09 (с, 1H, CH), 4.39 (д,  $J = 2.2$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-{5-[3-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-карбоксамід 3.10g.** Вихід 91%. Тпл 201–202°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.34 (с, 1H, NH), 7.63 (с, 1H, Ar), 7.61–7.48 (м, 3H, Ar), 7.34 (с, 1H, тіазол), 6.98 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, Ar), 6.90–6.76 (м, 3H, Ar), 5.09 (с, 1H, CH), 4.39 (д,  $J = 2.2$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-{5-[2-хлоро-5-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-2-карбоксамід 3.10i.** Вихід 79%. Тпл 181–182°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.39 (с, 1H, NH), 7.85 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.70 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.65 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.32 (с, 1H, тіазол), 6.97 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90–6.76 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.09 (т,  $J = 3.3$  Гц, 1H, CH), 4.39 (д,  $J = 3.3$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.29 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-6-карбоксамід 3.11a.** Вихід 74%. Тпл 240–241°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.30 (с, 1H, NH), 7.63 (с, 1H, 6H-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.60 (дд,  $J = 8.4, 2.3$  Гц, 1H, 2H-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.41–7.25 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, тіазол), 7.24–7.18 (м, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.98–6.94 (м, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.30 (д,  $J = 3.8$  Гц, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.28 (д,  $J = 3.8$  Гц, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.10 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 164.40, 158.30, 147.63, 143.53, 140.73, 134.86, 131.81, 129.00, 128.82, 126.87, 125.40, 122.22, 117.58, 117.49, 64.90, 64.40, 32.43.

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-6-карбоксамід 3.11b** Вихід 85%. Тпл 195–197°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.32 (с, 1H, NH), 7.68–7.51 (м, 2H, Ar), 7.44 (т,  $J = 8.0$  Гц, 2H, Ar), 7.36–7.24 (м, 3H, Ar, тіазол), 6.96 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 4.29 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.28 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.20 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 164.44, 158.32, 147.70, 143.57, 138.13, 135.44, 133.21, 131.44, 129.93, 129.12, 128.09, 125.36, 122.26, 117.62, 117.54, 64.93, 64.43, 30.27.

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-6-карбоксамід 3.11с.** Вихід 87%. Тпл 215–217°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.31 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.60 (дд,  $J = 8.5$  Гц, 1.7 Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.37 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.30 (с, 1H, тіазол), 7.30 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.96 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 4.30 (д,  $J = 3.9$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.28 (д,  $J = 4.4$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.10 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 169.08, 163.07, 152.31, 148.19, 144.45, 139.78, 136.18, 135.89, 135.36, 133.59, 130.03, 126.89, 122.28, 122.15, 69.56, 69.06, 36.28.

***N*-[5-(4-метоксибензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-6-карбоксамід 3.11d.** Вихід 84%. Тпл 220–221°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.26 (с, 1H, NH), 7.62 (д,  $J = 1.7$  Гц, 1H, 2H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.60 (дд,  $J = 8.5$  Гц,  $J = 1.7$  Гц, 1H, 6H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.26 (с, 1H, тіазол), 7.19 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.96 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6.87 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.30 (д,  $J = 4.5$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.28 (д,  $J = 4.6$  Гц, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.02 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 169.04, 162.98, 162.88, 152.27, 148.19, 139.13, 137.31, 137.16, 134.51, 130.10, 126.87, 122.14, 119.05, 69.56, 69.06, 60.14, 36.26.

***N*-{5-[3-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксан-6-карбоксамід 3.11е.** Вихід 79%. Тпл 205–207°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.33 (с, 1H, NH), 7.66 (с, 1H, Ar), 7.63–7.51 (м, 5H, Ar), 7.35 (с, 1H, тіазол), 6.96 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H, Ar), 4.30 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.28 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.22 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 166.41, 164.50, 158.58, 147.70, 143.57, 142.34, 135.35 (q,  $J = 11.6$  Гц), 133.12, 130.86, 130.13, 129.73 (q,  $J = 31.4$  Гц), 125.32 (q,  $J = 3.5$  Гц), 124.70 (q,  $J = 272.8$  Гц), 123.74 (q,  $J = 3.8$  Гц), 122.27, 117.58 (q,  $J = 8.8$  Гц), 64.93, 64.43, 31.90.

**4-(4-хлорофенокси)-*N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]бутанамід 3.12а.** Вихід 68%. Тпл 101–102°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.97 (с, 1H, NH), 7.28 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.22 (с, 1H, тіазол), 7.18 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.08–6.99 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6.90 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.01

(с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.96 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.55 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.26 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06–1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_c$ , м. ч.: 170.99, 157.79, 157.39, 140.72, 138.11, 134.91, 131.57, 129.66, 129.40, 128.91, 127.54, 125.88, 124.64, 116.65, 67.55, 32.40, 31.87, 24.66, 21.46.

**4-(4-бромофенокси)-*N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]бутанамід 3.12b.** Вихід 73%. Тпл 115–116°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.92 (с, 1H, NH), 7.40 (d,  $J = 8.9$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.29 (дд,  $J = 7.9, 6.0$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.21 (с, 1H, тіазол), 7.12 (т,  $J = 8.8$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6.86 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.55 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2,3-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4-(2,4-дихлорофенокси) бутанамід 3.12c.** Вихід 60%. Тпл 124–125°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.04 (с, 1H, NH), 7.56–7.51 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.39 (дд,  $J = 7.6, 1.3$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.37–7.30 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.23 (с, 1H, тіазол), 7.14 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.23 (с, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (т,  $J = 6.2$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.58 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.15–1.95 (м, 1H, CH<sub>2</sub>).

### Загальна методика синтезу 2-ариламіноацетамідів 3.13a-z

Суміш 0.1 моль похідного аніліну та 0.1 моль *N*-(5-арилметил-1,3-тіазол-2-іл)-2-хлороацетаміду **3.8** в 50 мл безводного ацетонітрилу кип'ять протягом 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розводять водою, утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать та перекристалізують із суміші етанол–ДМФА.

***N*-[5-(3,5-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4-метоксифеніл)аміно]-ацетамід 3.13z.** Вихід 60%. Тпл 188–200°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 11.97 (с, 1H, NHCO), 7.44 (с, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.8$  Гц, 2H), 7.29 (д,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 6.71 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 6.69 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 6.51 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 6.49 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 5.64–5.62 (ш. с., 1H, NHAr), 4.09 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.61 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_c$ ,

м. ч.: 170.28, 157.46, 151.67, 145.11, 142.53, 135.81, 134.49, 130.07, 127.63, 126.62, 115.06, 113.71, 55.72, 47.31, 31.36.

***N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-(гетерилсульфаніл)ацетамід 3.17–3.19**

Еквімолярну суміш відповідного *N*-(5-арилметил-1,3-тіазол-2-іл)-2-хлороацетаміду **3.8** (0.01моль) та меркаптану **3.14-3.16** (0.01моль) кип'ятили 4 год в етанолі (25 мл). Осад, що утворився фільтрували, промивали спиртом та кристалізували із суміші спирт–ДМФА.

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]ацетамід 3.17а.** Вихід 93%. Тпл 186–187°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.37 (с, 1H, NH), 7.66 (ш. с., 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.35–7.17 (м, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тіазол), 4.40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]ацетамід 3.17б.** Вихід 73%. Тпл 204–205°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.42 (с, 1H, NH), 7.67 (ш. с., 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.44 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.41 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33–7.27 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тіазол), 4.40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]ацетамід 3.17с.** Вихід 81%. Тпл 199–201°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.41 (с, 1H, NH), 7.67 (ш. с., 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.37–7.25 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тіазол), 7.20 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-метоксибензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]ацетамід 3.17д.** Вихід 87%. Тпл 179–180°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.36 (с, 1H, NH), 7.66 (ш. с., 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.28 (с, 1H, тіазол), 7.05 (д, *J* = 7.3, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.91 (д, *J* = 7.3, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.39 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]-*N*-{5-[3-(трифторометил)-бензил]-1,3-тіазол-2-іл}ацетамід 3.17е.** Вихід 76%. Тпл 164–166°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.43 (с, 1H, NH), 7.67 (ш. с., 5H,

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.64 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.61–7.47 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (с, 1H, тiazол), 4.41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2,3-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]ацетамід 3.17f.** Вихід 75%. Тпл 227–228°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.42 (с, 1H, NH), 7.66 (ш. с., 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.54 (дд, *J* = 7.3, 1.1 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.40 (дд, *J* = 7.3, 1.1 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.28 (с, 1H, тiazол), 4.40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.24 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2,6-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)сульфаніл]ацетамід 3.17g.** Вихід 69%. Тпл 230–231°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.43 (с, 1H, NH), 7.67 (ш. с., 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.54 (дд, *J* = 7.7, 1.1 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.40 (дд, *J* = 7.6, 1.0 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.34 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.29 (с, 1H, тiazол), 4.41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(5-феніл-4-проп-2-ен-1-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл]ацетамід 3.18a.** Вихід 96%. Тпл 189–191°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.32 (ш. с., 1H, NH), 8.73 (д, *J* = 5.5 Гц, 2H, Ar), 7.65–7.61 (м, 2H), 7.43 (дд, *J* = 7.2, 1.7 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39 (дд, *J* = 7.0, 1.7 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33–7.22 (м, 3H, Ar), 7.25 (с, 1H, тiazол), 6.06–5.87 (м, 1H, =CH), 5.22 (д, *J* = 10.6 Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.85 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.72 (д, *J* = 4.0, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.24 (с, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.17 (с, 1H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(5-феніл-4-проп-2-ен-1-іл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл]ацетамід 3.18b.** Вихід 95%. Тпл 187–188°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.31 (ш. с., 1H, NH), 7.63–7.57 (м, 2H, Ar), 7.54 (с, 3H, Ar), 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30–7.21 (м, 3H, Ar, тiazол), 6.04–5.88 (м, 1H, =CH), 5.22 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.83 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.63 (д, *J* = 4.0, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(5-фуран-2-іл-4-проп-2-ен-1-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл]ацетамід 3.18c.** Вихід 84%. Тпл 184–185°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.33 (ш. с., 1H, NH),



7.92 (ш. с., 1H, фурил), 7.40–7.24 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тiazол), 7.21 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.01 (д,  $J = 2.9$  Гц, 1H, фурил), 6.71–6.68 (м, 1H, фурил), 6.03–5.87 (м, 1H, =CH), 5.16 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.85 (д,  $J = 17.3$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.79 (д,  $J = 3.6$  Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.19 (с, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (с, 1H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(5-фуран-2-іл-4-проп-2-ен-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл]ацетамід 3.18d.** Вихід 84%. Тпл 193–194°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.29 (ш. с., 1H, NH), 7.93 (ш. с., 1H, фурил), 7.35 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.28–7.25 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тiazол), 7.02 (д,  $J = 3.3$  Гц, 1H, фурил), 6.71–6.69 (м, 1H, фурил), 5.99–5.92 (м, 1H, =CH), 5.17 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.86 (д,  $J = 17.2$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.79 (д,  $J = 3.6$  Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(5-фуран-2-іл-4-проп-2-ен-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл]ацетамід 3.18e.** Вихід 83%. Тпл 190–191 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.27 (ш. с., 1H, NH), 7.92 (ш. с., 1H, фурил), 7.32–7.24 (м, 3H, Ar, тiazол), 7.11 (т,  $J = 8.6$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.01 (д,  $J = 3.3$  Гц, 1H, фурил), 6.71–6.69 (м, 1H, фурил), 6.03–5.88 (м, 1H, =CH), 5.17 (д,  $J = 10.4$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.86 (д,  $J = 17.3$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4.79 (д,  $J = 3.7$  Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.18 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-(піримідин-2-ілсульфаніл)-ацетамід 3.19a.** Вихід 77%. Тпл 153–154°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.24 (с, 1H, NH), 8.59 (д,  $J = 4.8$  Гц, 2H, 4,6H-піримідин), 7.26 (с, 1H, тiazол), 7.21 (т,  $J = 4.8$  Гц, 1H, 5H-піримідин), 7.14 (д,  $J = 7.2$ , 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.07 (д,  $J = 7.2$ , 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.16 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-(піримідин-2-ілсульфаніл)-ацетамід 3.19b.** Вихід 83%. Тпл 150–152°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.27 (с, 1H, NH), 8.60 (д,  $J = 4.8$  Гц, 2H, 4,6H-піримідин), 7.44 (дд,  $J = 7.4$ , 1.6 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.41 (дд,  $J = 7.5$ , 1.7 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33–7.26 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25 (с, 1H, тiazол), 7.21 (т,  $J = 4.8$  Гц, 1H, 5H-піримідин), 4.17 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)сульфаніл]ацетамід 3.19c.** Вихід 89%. Тпл 177–178°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12.21 (с, 1H, NH), 7.33–7.29 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.27–7.23 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , тіазол), 6.95 (с, 1H, піримідин), 4.12 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)сульфаніл]ацетамід 3.19d.** Вихід 65%. Тпл 186–187°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12.27 (с, 1H, NH), 7.38 (дд,  $J = 7.4, 1.7$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.35 (дд,  $J = 7.6, 1.7$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.30–7.27 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.23 (с, 1H, тіазол), 6.95 (с, 1H, піримідин), 4.08 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)сульфаніл]ацетамід 3.19e.** Вихід 69%. Тпл 184–185°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12.25 (с, 1H, NH), 7.33 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.31 (д,  $J = 2.2$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.28–7.25 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , тіазол), 7.21 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.93 (с, 1H, піримідин), 4.07 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(2,3-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4,6-диіметилпіримідин-2-іл)сульфаніл]ацетамід 3.19f.** Вихід 91%. Тпл 127–128°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12.19 (с, 1H, NH), 7.22 (с, 1H, тіазол), 7.12 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.09 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.94 (с, 1H, піримідин), 4.07 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.00 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(2,3-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)сульфаніл]ацетамід 3.19g.** Вихід 88%. Тпл 184–185°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12.30 (ш. с., 1H, NH), 7.53 (дд,  $J = 7.8, 1.6$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.39 (дд,  $J = 7.7, 1.6$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.34–7.30 (м, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.25 (с, 1H, тіазол), 6.94 (с, 1H, піримідин), 4.23 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (с, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)сульфаніл]ацетамід 3.19h.** Вихід 89%. Тпл 165–167°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 12.28 (с, 1H, NH), 7.56 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ),

7.53 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.28 (с, 1H, тiazол), 7.25 (d,  $J = 8.1$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.94 (с, 1H, піримідин), 4.09 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (с, 6H, CH<sub>3</sub>).

### Загальна методика синтезу 2-тіазол-2-ілімінотіазолідин-4-онів 3.22

Еквімолярну суміш відповідного *N*-(5-арилметил-1,3-тіазол-2-іл)-2-хлороацетаміду (0.01моль) **3.8** та тіоціанату калію (0.01 моль) кип'ятили протягом 4 год. в етанолі (25 мл). Осад, що утворився фільтрували, промивали спиртом та кристалізували із суміші спирт–ДМФА.

**2-[5-(2-Фторобензил)-тіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-он 3.22с.** Вихід 68%. Тпл 130–132°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.36–11.65 (ш. с., 1H, NH), 7.38–7.25 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тiazол), 7.21–7.11 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.11 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.96 (с, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. ч.: 174.45, 168.92, 162.55, 160.57 (d,  $J = 244.3$  Гц), 137.75, 133.64, 131.28 (d,  $J = 4.1$  Гц), 129.46 (d,  $J = 8.0$  Гц), 127.12 (d,  $J = 15.7$  Гц), 125.19 (d,  $J = 3.4$  Гц), 115.87 (d,  $J = 21.4$  Гц), 35.38, 26.36 (d,  $J = 2.5$  Гц).

**2-[5-(3-Трифторметилбензил)-тіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-он 3.22е.** Вихід 71%. Тпл 128–129 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.36–11.86 (ш. с., 1H, NH), 7.63 (с, 1H, тiazол), 7.60–7.53 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.41 (с, 1H, 2H-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.22 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.97 (с, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. ч.: 174.4, 169.18, 162.61, 141.97, 138.02, 134.30, 133.05, 130.17, 129.76 (к,  $J = 31.5$  Гц), 125.31 (к,  $J = 3.3$  Гц), 123.86 (к,  $J = 3.7$  Гц), 122.50 (к,  $J = 269.6$  Гц), 35.40, 32.44.

**2-[5-(3,4-Дихлоробензил)-тіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-он 3.22f.** Вихід 73%. Тпл 144–145 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.30–11.77 (ш. с., 1H, NH), 7.58–7.53 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.40 (с, 1H, тiazол), 7.25 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.11 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.97 (с, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta$ <sub>C</sub>, м. ч.: 174.46, 169.18, 162.65, 141.70, 138.08, 134.00, 131.55, 131.22, 130.82, 129.71, 129.27, 35.41, 31.78.

**2-[5-(2,3-Дихлоробензил)-тіазол-2-іліміно]-тіазолідин-4-он 3.22g.**

Вихід 67%. Тпл 123–124 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.32–11.83 (ш. с., 1H, NH), 7.54 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.44–7.24 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , тіазол), 4.25 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.96 (с, 2H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 174.46, 169.01, 162.69, 140.43, 138.35, 132.52, 132.49, 131.33, 129.90, 129.69, 128.97, 35.41, 31.72.

**2-[5-(2,3-Дихлоробензил)-тіазол-2-іліміно]-5-метилтіазолідин-4-он**

**3.22h. 2** Вихід 56%. Тпл 98–99 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.16–11.76 (ш. с., 1H, NH), 7.53 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.41–7.29 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , тіазол), 4.25 (ш. с., 3H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ ), 1.49 (д,  $J = 7.2$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{C}}$ , м. ч.: 177.48, 168.93, 160.96, 140.44, 138.38, 132.65, 132.49, 131.33, 129.89, 129.68, 128.97, 44.32, 31.74, 18.46.

**Загальна методика синтезу морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів 3.23a-j**

Суспензію 0.009 моль подрібненої сірки в 9 мл морфоліну перемішують протягом 5 хв. До утвореного вишнево-коричневого розчину додають порціями розчин 0.003 моль хлороацетаміду в 3 мл ДМФА. Реакційну суміш продовжують перемішувати 60 хвилин, після чого виливають в 100 мл води та залишають на 1 добу. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують зі спирту.

**N-(5-Бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23a.**

Вихід 86 %. Тпл 188–190 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.61 (с, 1H, NH), 7.50–7.16 (м, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , тіазол), 4.10 (с, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.08 (д,  $J = 4.1$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (д,  $J = 4.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.64 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**N-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-**

**тіоксоацетамід 6.2.** Вихід 94 %. Тпл 211–213 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.62 (с, 1H, NH), 7.30 (с, 1H, тіазол), 7.15 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.12 (д,  $J = 7.7$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.11–4.05 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 (с, 2H,

ArCH<sub>2</sub>), 3.72 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.57 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 2.26 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>).

***N*-[5-(4-етилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23с.** Вихід 99%. Тпл 230–232°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.71–12.53 (ш.с, 1Н, NH), 7.31 (с, 1Н, тіазол), 7.17 (д, *J* = 8.0 Гц, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.14 (д, *J* = 7.9 Гц, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.14–3.99 (м, 4Н, CH<sub>2</sub>), 3.76–3.70 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.57 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 2.56 (кв, *J* = 7.4 Гц, 2Н, CH<sub>2</sub>), 1.15 (т, *J* = 7.6 Гц, 3Н, CH<sub>3</sub>).

***N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23d.** Вихід 98 %. Тпл 233–235°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.69–12.55 (ш.с, 1Н, NH), 7.34–7.27 (м, 3Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тіазол), 7.13 (дд, *J* = 7.9, 5.2 Гц, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.09 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 4.07 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.73 (д, *J* = 3.6 Гц, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.65 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.58 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23е.** Вихід 93 %. Тпл 191–193°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.67 (с, 1Н, NH), 7.59–7.39 (м, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.37–7.17 (м, 3Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тіазол), 4.21 (с, 2Н, ArCH<sub>2</sub>), 4.14–3.93 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.72 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.63 (д, *J* = 4.1 Гц, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.57 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-хлоробензил)тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23g.** Вихід 93%. Тпл 238–240°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.65 (с, 1Н, NH), 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.34–7.26 (м, 3Н, тіазол, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.10 (с, 2Н, ArCH<sub>2</sub>), 4.07 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.73 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.58 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-бромобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23h.** Вихід 95 %. Тпл 231–233°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.78–12.52 (ш.с, 1Н, NH), 7.57–7.46 (д, *J* = 8.4 Гц, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (с, 1Н, тіазол), 7.27–7.17 (д, *J* = 8.3 Гц, 2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.09 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.73 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.64 (д, *J* = 3.2 Гц, 2Н, CH<sub>2</sub>), 3.57 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>).

**2-Морфолін-4-іл-2-тіоксо-*N*-[5-(3-трифторобензил)-тіазол-2-іл]-тіоксоацетамід 3.23і.** Вихід 81%. Тпл 187–189°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.73–12.64 (ш.с, 1H, NH), 7.67 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.63–7.54 (ш.с, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.38 (с, 1H, тіазол), 4.23 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.11–4.03 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.61–3.53 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоро-5-трифторометилбензил)-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід 3.23j.** Вихід 71%. Тпл 207–209°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ , м. ч.: 12.67 (с, 1H, NH), 7.89 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.71 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.66 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.36 (с, 1H, тіазол), 4.32 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (д,  $J = 2.5$  Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.59 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### Загальна методика синтезу амідів 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбонової кислоти

**Метод А.** В конічну колбу поміщають 1 г сірки та 10 мл етилендіаміну і перемішують протягом 30 хвилин. До утвореного вишнево-коричневого розчину при постійному перемішуванні протягом 10 хвилин додають 0.006 моль відповідного хлороацетаміду. Продовжують перемішування ще 30 хвилин, виливають в 100 мл води і залишають на 1 добу. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать та перекристалізують зі спирту.

**Метод Б.** 0.0015 моль відповідного морфолін-4-іл-2-тіоксоацетаміду **8a, b** чи **13a-e** додають 4 мл етилендіаміну перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Утворений розчин нагрівають до 50°C та продовжують перемішування протягом 30 хвилин. Охолоджують, виливають в 30 мл води та залишають на 1 добу. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать та перекристалізують зі спирту.

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксамід 3.24a.** Вихід 85%. Тпл 235°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.:

7.31–7.17 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.14 (с, 1H, тiazол), 4.01 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.83 (с, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксамід 3.24b.** Вихід 95%. Тпл 230 °С розкл. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 7.42 (d, *J* = 7.4 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 (d, *J* = 7.3 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.31–7.21 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.12 (с, 1H, тiazол), 4.12 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.84 (с, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксамід 3.24c.** Вихід 97%. Тпл 230 °С розкл. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 7.33 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.24 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.13 (с, 1H, тiazол), 4.00 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.81 (с, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

***N*-{5-[3-(трифторметил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксамід 3.24d.** Вихід 79%. Тпл 253–255 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 7.57 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54–7.50 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.17 (с, 1H, тiazол), 4.13 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.83 (с, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

***N*-{5-[2-хлоро-5-(трифторметил)бензил]бензил}-1,3-тіазол-2-іл}-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксамід 3.24e.** Вихід 95%. Тпл > 260 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 7.78–7.56 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (с, 1H), 7.14 (с, 1H, тiazол), 4.09 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.81 (с, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 3.25a.** Вихід 83%. Тпл 240–243 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 9.44 (с, 2H, NH), 7.33–7.15 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.10 (с, 1H, тiazол), 4.00 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.35 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.83 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 3.25b.** Вихід 83%. Тпл 239–242 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 9.46 (с, 2H, NH), 7.11 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тiazол), 3.95 (с, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.35 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(4-етилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 3.25с.** Вихід 91%. Тпл 250–252°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО)  $\delta$ , м. ч.: 9.47 (с, 2H, NH), 7.14 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.11 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.08 (с, 1H, тіазол), 3.95 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.35 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.60 (кв,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.82 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.14 (т,  $J = 7.6$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

***N*-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 3.25d.** Вихід 75%. Тпл 251–253°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 9.45 (с, 2H, NH), 7.26 (дд,  $J_{\text{HH}} = 8.8$ ,  $J_{\text{HF}} = 5.5$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.09 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , тіазол), 4.00 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.35 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 3.25е.** Вихід 94%. Тпл 218–220°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 9.50 (с, 2H, NH), 7.42 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.35 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.31–7.21 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.10 (с, 1H, тіазол), 4.11 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.35 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.82 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

***N*-{5-[3-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамід 3.25i.** Вихід 87%. Тпл 241–243°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 9.47 (с, 2H, NH), 7.58 (с, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.55–7.51 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.15 (с, 1H, тіазол), 4.13 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.35 (с, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**(2E)-2-ціано-*N*-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-3-(4-фторофеніл)проп-2-енамід 3.26a.** Вихід 87%. Тпл 250–251°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 13.14 (с, 1H, NH), 8.35 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.07 (дд,  $J = 8.6$ , 5.5 Гц, 2H, 6H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.59 (д,  $J = 3.7$  Гц, 1H, 2H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.58 (д,  $J = 6.2$  Гц, 1H, 5H- $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.43 (т,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.37 (с, 1H, тіазол), 7.29 (дд,  $J = 8.3$ , 1.8 Гц, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**(2E)-3-(4-хлорофеніл)-2-ціано-*N*-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]проп-2-енамід 3.26b.** Вихід 85%. Тпл 255–257°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 13.24–12.75 (ш. с., 1H, NH), 8.34 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.00 (д,  $J$



= 8.0 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.65 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.60–7.54 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.36 (с, 1H, тiazол), 7.30 (д,  $J$  = 8.1 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.10 (с, 2H, CH<sub>2</sub>)

**(2E)-2-ціано-N-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-3-(4-етокси-феніл)проп-2-енамід 3.26с.** Вихід 91%. Тпл > 260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 13.07–12.63 (ш. с., 1H, NH), 8.29 (с, 1H, CH=), 8.00 (д,  $J$  = 7.0 Гц, 2H, Ar), 7.58 (с, 2H, Ar), 7.34 (с, 1H, тiazол), 7.29 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д,  $J$  = 7.1 Гц, 2H, Ar), 4.14 (к,  $J$  = 6.2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t,  $J$  = 6.2 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).

**(2E)-2-ціано-N-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-3-(2,4-дихлоро-феніл)проп-2-енамід 3.26d.** Вихід 86%, Тпл > 260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 13.57–12.99 (ш. с., 1H, NH), 8.48 (с, 1H, CH=), 8.10 (д,  $J$  = 8.5 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.86 (д,  $J$  = 1.7 Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.65 (дд,  $J$  = 8.5, 1.7 Гц, 1H), 7.62–7.54 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.39 (с, 1H, тiazол), 7.30 (дд,  $J$  = 8.2, 1.7 Гц, 1H), 4.09 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**3-(1-Бензил-1H-індол-3-іл)-2-ціано-N-(5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл)проп-2-енамід 3.27b.** Вихід 90%. Тпл > 260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.88–12.50 (ш. с., 1H, NH), 8.76 (с, 1H), 8.67 (с, 1H), 8.12–7.95 (м, 1H, Ar), 7.68–7.57 (м, 1H, Ar), 7.50–7.39 (м, 2H, Ar), 7.36–7.28 (м, 9H, Ar, CH=), 5.65 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ<sub>C</sub>, м. ч.: 142.98, 137.76, 137.07, 136.52, 133.96, 133.23, 131.41, 129.92, 129.24, 129.17, 128.60, 128.30, 128.06, 127.75, 124.11, 122.62, 119.40, 118.68, 112.14, 109.97, 50.55, 30.44.

**N-[5-(2-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33a.** Вихід 84%. Тпл 141–143°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.61 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д,  $J$  = 4.4 Гц, 1H), 7.40–7.37 (м, 1H), 7.35–7.27 (м, 2H), 7.27–7.21 (м, 1H), 7.20–7.16 (м, 2H), 4.14 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**N-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33с.** Вихід 73%. Тпл 168–170°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.63 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д,  $J$  = 4.5 Гц, 1H), 7.63 (д,  $J$  = 1.3 Гц, 1H),

7.48 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.43 (дд,  $J = 8.1, 1.5$  Гц, 1H, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.31 (с, 1H), 7.26–7.18 (м, 1H), 4.21 (с, 3H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2,5-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33d.** Вихід 81%. Тпл 170–172°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.66 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H), 7.58 (д,  $J = 2.3$  Гц, 1H), 7.51 (д,  $J = 8.6$  Гц, 1H, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.39 (дд,  $J = 8.5, 2.4$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.35 (с, 1H), 7.26–7.19 (м, 1H), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоро-5-трифлуорометилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33e.** Вихід 80%. Тпл 158–160°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.65 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.93 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.73 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.68 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.26–7.20 (м, 1H), 4.33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**4-Бromo-*N*-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33f.** Вихід 70%. Тпл 188–190°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.73 (ш.с, 1H, NH), 8.15 (ш.с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.17 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.15–7.09 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 4.05 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Бromo-*N*-[5-(4-ізопропілбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33g.** Вихід 70%, Тпл 190–192°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.72 (ш.с, 1H, NH), 8.15 (ш.с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.19 (с, 4H), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.86 (м,  $J = 6.7$  Гц, 1H, CH), 1.19 (д,  $J = 6.8$  Гц, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

**4-Бromo-*N*-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33h.** Вихід 87%. Тпл 175–177°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.81 (ш.с, 1H, NH), 8.18 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.47 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.43 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.33 (с, 1H), 4.21 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Бromo-*N*-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33i.** Вихід 84%. Тпл 220–222°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.80 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.90 (с,

1H), 7.73 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 7.69 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 4.33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід 3.33b.**

Вихід 74%. Тпл 158–160°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 12.64 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д,  $J = 4.3$  Гц, 1H), 7.48–7.45 (м, 2H), 7.39–7.25 (м, 3H), 7.26–7.16 (м, 1H), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**4-Бromo-*N*-{5-[4-(1-метилетил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}тіофен-2-карбоксамід 3.33g.** Вихід 70%. Тпл 190–192°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.73 (с, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, тіофен), 8.03 (с, 1H, тіофен), 7.31 (с, 1H, тіазол), 7.18 (с, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.04 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.89–2.78 (м, 1H, CH), 1.17 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.16 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО), δ<sub>C</sub>, м. ч.: 159.91, 158.06, 147.08, 147.03, 137.87, 132.87, 132.72, 131.16, 128.78, 126.94, 114.99, 109.86, 33.53, 32.11, 24.38.

**6-Метил-*N*-[5-(3-нітробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 3.34с.** Вихід 77%. Тпл 251–252°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.24 (с, 1H, NH), 8.24 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.16 (с, 1H, тіофен), 8.09 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.76 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.62 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 (с, 1H, тіазол), 4.27 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.00 – 2.85 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.80 (дд,  $J = 16.3, 4.3$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.64 (дд,  $J = 24.4, 15.0$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (дд,  $J = 15.9, 9.9$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.94 – 1.73 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (qd,  $J = 11.7, 5.6$  Гц, 1H, CH), 1.00 (д,  $J = 6.4$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 166.46, 162.82, 153.02, 147.81, 141.68, 140.31, 140.23, 137.56, 135.19, 134.90, 133.11, 127.99, 126.71, 126.64, 37.76, 36.33, 35.40, 33.93, 30.20, 26.19.

***N*-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-3-хлоро-1-бензотіофен-2-карбоксамід 3.41a.** Вихід 76%. Тпл 223–224°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.97 (с, 1H, NH), 8.06 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, бензотіофен), 7.89 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, бензотіофен), 7.63–7.51 (м, 2H, бензотіофен), 7.36–7.28 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, тіазол), 7.24 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц,

ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 164.63, 139.94, 137.81, 137.10, 133.14, 129.41, 129.07, 128.90, 128.63, 128.09, 127.08, 126.17, 123.77, 123.04, 122.27, 32.89.

**3-Хлоро-*N*-[5-(4-метоксибензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензотіофен-2-карбоксамід 3.41b.** Вихід 76%. Тпл 223–224°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 13.12–12.77 (ш. с., 1H, NH), 8.05 (d,  $J = 6.9$  Гц, 1H, бензотіофен), 7.89 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, бензотіофен), 7.63–7.51 (м, 2H, бензотіофен), 7.29 (с, 1H, тіазол), 7.21 (d,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ ), 6.89 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ ), 3.99 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.72 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 164.76, 158.47, 137.81, 137.12, 133.23, 131.80, 129.97, 129.70, 128.08, 126.16, 123.76, 123.03, 122.24, 114.47, 55.49, 32.07.

***N*-{5-[3-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-1,2,3-бензотіадіазол-6-карбоксамід 3.50e.** Вихід 90%. Тпл 179–180°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 13.17–12.45 (ш. с., 1H, NH), 9.04 (с, 1H), 8.81 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.7$  Гц, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.59 (dq,  $J = 14.9$ , 7.3 Гц, 2H), 7.41 (с, 1H), 4.25 (с, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 165.53, 163.00, 159.21, 142.21, 141.00, 134.42, 133.98, 133.13, 130.97, 130.15, 129.76 (к,  $J = 32.1$  Гц), 127.42, 126.05, 125.36 (к,  $J = 4.0$  Гц), 123.78, 121.81, 120.49 (к,  $J = 252.1$  Гц), 31.99.

### **Загальна методика одержання 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот 3.51a-с, 3.52a-с**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 50 ммоль 2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонової кислоти, 60 ммоль відповідного ароматичного альдегіду, 50 ммоль безводного натрію ацетату і 50 мл ацетатної кислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом 3-х годин і охолоджують. Продукт реакції відфільтровують, промивають ацетатною кислотою, водою, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА – ацетатна кислота, чистої ацетатної кислоти або спиртів.

**(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)етанова кислота 3.51a.** Вихід 78%. Тпл 235–237°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 13.47

c (1H, COOH), 7.91 c (1H, =CH), 7.68 д (2H,  $J = 6.5$  Гц, C<sub>6</sub>H), 7.61–7.50 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.75 c (2H, CH<sub>2</sub>).

**[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]етанова кислота 3.51b.** Вихід 82%. Тпл > 260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 7.81 c (1H, =CH), 7.55 д (2H,  $J = 7.9$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.38 д (2H,  $J = 7.9$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.61 c (2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 c (3H, CH<sub>3</sub>).

**[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]етанова кислота 3.51c.** Вихід 79%. Тпл 258–260 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 14.02–13.14 ш.с (1H, COOH), 7.90 c (1H, =CH), 7.70 д (2H,  $J = 8.4$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.63 д (2H,  $J = 8.5$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.74c (2H, CH<sub>2</sub>).

**3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота 3.52a.** Вихід 73%. Тпл 178–180°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.77–12.07 ш.с (1H, COOH), 7.82 c (1H, =CH), 7.64 д (2H,  $J = 7.0$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.61–7.46 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.23 т (2H,  $J = 7.7$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2.64 т (2H,  $J = 7.7$  Гц, CH<sub>2</sub>).

**3-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропанова кислота 3.52b.** Вихід 76%. Тпл 152–153°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.50 c (1H, COOH), 7.77 c (1H, =CH), 7.52 д (2H,  $J = 8.1$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.21 т (2H,  $J = 7.7$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2.62 т (2H,  $J = 7.7$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2.36 c (1H, CH<sub>3</sub>).

**3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропанова кислота 3.52c.** Вихід 79%. Тпл 236–237°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 13.03–11.99 ш.с (1H, COOH), 7.81 c (1H, =CH), 7.66 д (2H,  $J = 8.4$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.61 д (2H,  $J = 8.4$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.22 т (2H,  $J = 7.6$  Гц, CH<sub>2</sub>), 2.63 т (2H,  $J = 7.6$  Гц, CH<sub>2</sub>).

### **Загальна методика одержання хлорангідридів 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот (3.53а-с, 3.54а-с)**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 50 ммоль 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонової кислоти, додають 50 мл безводного бензолу та 25 мл  $\text{SOCl}_2$  і кип'ятять до повного розчинення. Розчин вливають до 50 мл гексану або петролейного ефіру, утворений осад відфільтровують і перекристалізують з бензолу або суміші бензол – гексан.

**(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетилхлорид 3.53а.**  
Вихід 89%. Тпл 140–141°C.

**[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетилхлорид 3.53b.** Вихід 87 %. Тпл 145–147°C

**[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетилхлорид 3.53с.** Вихід 88%. Тпл 141–143°C.

**3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропіонілхлорид 3.54а.** Вихід 99%. Тпл 105–106°C.

**3-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіонілхлорид 3.54b.** Вихід 99%. Тпл 152–153°C.

**3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіонілхлорид 3.54с.** Вихід 96%. Тпл 156–158°C.

### **Загальна методика синтезу амідів 3.55а-і, 3.56f-і**

До розчину 0.01 моль відповідног 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміну **2.4** та 1.5 мл триетиламіну в 15 мл діоксану додавали розчин 0.01 моль відповідного хлорангідриду **3.53** або **3.54** в 20 мл діоксану. Залишали на 1 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води. Осад, що утворився, фільтрували та перекристалізовували із суміші ДМФА – ацетатна кислота.

**2-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-(5-бензилтіазол-2-іл)-ацетамід 3.55а.** Вихід 91%. Тпл 229–231°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,

ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.50 с (1H, NH), 7.88 с (1H, =CH), 7.67 д (2H,  $J = 6.1$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.58-7.53 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.30–7.19 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>тіазол</sub>), 4.94 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 с (2H, CH<sub>2</sub>).

***N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід 3.55b.** Вихід 86%. Тпл > 260°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.50 с (1H, NH), 7.85 с (1H, =CH), 7.57 д (2H,  $J = 7.8$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39 д (2H,  $J = 7.7$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.34–7.16 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>тіазол</sub>), 4.93 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>).

***N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-[5-(4-хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл] ацетамід 3.55с.** Вихід 88%. Тпл 263–265°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.52 с (1H, NH), 7.91 с (1H, =CH), 7.72 д (2H,  $J = 8.5$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.66 д (2H,  $J = 8.6$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36–7.18 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>тіазол</sub>), 4.96 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 с (2H, CH<sub>2</sub>).

**2-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 3.55d.** Вихід 96%. Тпл 231–233°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.48 с (1H, NH), 7.88 с (1H, =CH), 7.67 д (2H,  $J = 7.0$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.64–7.45 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24 с (1H, H<sub>тіазол</sub>), 7.11 д (2H,  $J = 8.2$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.93 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.01 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.24 с (3H, CH<sub>3</sub>).

**2-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 3.55е.** Вихід 96%. Тпл 234–237°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.48 (с, 1H, NH), 7.84 (с, 1H, =CH), 7.57 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39 (d,  $J = 7.5$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25 (с, 1H, H<sub>тіазол</sub>), 7.11 (ш. с., 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.93 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.01 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.24 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

**2-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 3.55f.** Вихід 93%. Тпл 234–236°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.49 с (1H, NH), 7.89 с (1H, =CH), 7.70 д (2H,  $J = 8.5$  Гц, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.64 д (2H,  $J = 8.5$  Гц, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25 с

(1H, H<sub>тіазол</sub>), 7.12 д (2H,  $J = 8.3$  Гц, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 д (2H,  $J = 8.4$  Гц, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.93 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 с (3H, CH<sub>3</sub>).

**2-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 3.55g.** Вихід 86%. Тпл 252–254°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.52 с (1H, NH), 7.88 с (1H, =CH), 7.68 д (2H,  $J = 6.0$  Гц, Ar), 7.60–7.54 м (3H, Ar), 7.35 д (2H,  $J = 7.4$  Гц, Ar), 7.30–7.24 м (3H, Ar, H<sub>тіазол</sub>), 4.94 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 с (2H, CH<sub>2</sub>).

**N-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]-2-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід 3.55h.** Вихід 93%. Тпл 234–236°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.52 с (1H, NH), 7.85 с (1H, =CH), 7.57 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 д (2H,  $J = 8.3$  Гц, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30–7.25 м (3H, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H<sub>тіазол</sub>), 4.94 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.38 с (3H, CH<sub>3</sub>).

**2-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 3.55i.** Вихід 99%. Тпл 241–243°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.53 с (1H, NH), 7.89 с (1H, =CH), 7.70 д (2H,  $J = 8.6$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.63 д (2H,  $J = 8.6$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 д (2H,  $J = 8.3$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.29 с (1H, H<sub>тіазол</sub>), 7.27 д (2H,  $J = 8.7$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.94 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 с (2H, CH<sub>2</sub>).

**3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-(5-бензилтіазол-2-іл)пропіоамід 3.56a.** Вихід 90%. Тпл 240–242°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.11 с (1H, NH), 7.83 с (1H, =CH), 7.66 д (2H,  $J = 7.2$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.61–7.53 м (3H, Ar), 7.36–7.30 м (2H, Ar), 7.29–7.21 м (4H, Ar, H<sub>тіазол</sub>), 4.33 т (2H,  $J = 6.8$  Гц, CH<sub>2</sub>N), 4.09 с (2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.82 т (2H,  $J = 6.9$  Гц, CH<sub>2</sub>N).

**N-(5-бензилтіазол-2-іл)-3-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоамід 3.56b.** Вихід 86%. Тпл 242–244°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.08 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CH), 7.54 д (2H,  $J = 7.6$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.37 д (2H,  $J = 7.6$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33–7.17 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H<sub>тіазол</sub>), 4.31 т (2H,  $J = 6.5$  Гц, CH<sub>2</sub>N), 4.06 с (2H, CH<sub>2</sub>), 2.79 т (2H,  $J = 6.5$  Гц, CH<sub>2</sub>CO), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>).



***N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-3-[5-(4-хлоробензиліден)4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоамід 3.56с.** Вихід 89%. Тпл 256–258°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.09 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 7.67 д (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.62 д (2H,  $J = 8.1$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.30 д (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.28–7.17 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{H}_{\text{тіазол}}$ ), 4.31 т (2H,  $J = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.07 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

**3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 3.56d.** Вихід 90%. Тпл 232–234°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.07 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CH), 7.64 д (2H,  $J = 6.7$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.58–7.51 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.20 с (1H,  $\text{H}_{\text{тіазол}}$ ), 7.13 д (2H,  $J = 7.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.11 д (2H,  $J = 7.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.31 т (2H,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.01 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 т (2H,  $J = 6.4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ).

**3-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 3.56е.** Вихід 97%. Тпл 239–241°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.06 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CH), 7.53 д (2H,  $J = 7.8$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.37 д (2H,  $J = 7.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.19 с (1H,  $\text{H}_{\text{тіазол}}$ ), 7.13 д (2H,  $J = 7.8$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.10 д (2H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.31 т (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.01 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 т (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ).

**3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 3.56f.** Вихід 98%. Тпл 257–259°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.07 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 7.67 д (2H,  $J = 8.5$  Гц,  $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ), 7.62 д (2H,  $J = 8.4$  Гц,  $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ), 7.20 с (1H,  $\text{H}_{\text{тіазол}}$ ), 7.13 д (2H,  $J = 8.0$  Гц,  $\text{MeC}_6\text{H}_4$ ), 7.11 д (2H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{MeC}_6\text{H}_4$ ), 4.31 т (2H,  $J = 6.7$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.01 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 т (2H,  $J = 6.5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ).

**3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-*N*-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 3.56g.** Вихід 98%. Тпл 245–247°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.11 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CH), 7.64 д (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.60 – 7.48 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.36 д (2H,  $J = 8.2$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.28 д (2H,

$J = 8.2$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.23 с (1H,  $H_{\text{тіазол}}$ ), 4.32 т (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $CH_2N$ ), 4.07 с (2H,  $CH_2$ ), 2.80 т (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $CH_2CO$ ).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]-3-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоамід 3.56h.** Вихід 72%. Тпл 238–240°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.11 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CH), 7.54 д (2H,  $J = 7.9$  Гц,  $MeC_6H_4$ ), 7.38 д (2H,  $J = 7.9$  Гц,  $MeC_6H_4$ ), 7.36 д (2H,  $J = 8.2$  Гц,  $ClC_6H_4$ ), 7.28 д (2H,  $J = 8.2$  Гц,  $ClC_6H_4$ ), 7.22 с (1H,  $H_{\text{тіазол}}$ ), 4.31 т (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $CH_2N$ ), 4.07 с (2H,  $CH_2$ ), 2.80 т (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 2.37 (с, 3H,  $CH_3$ ).

**3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 3.56i.** Вихід 99%. Тпл 241–243°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.11 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CH), 7.67 д (2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.62 д (2H,  $J = 8.5$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.36 д (2H,  $J = 8.3$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.28 д (2H,  $J = 8.1$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.23 с (1H,  $H_{\text{тіазол}}$ ), 4.31 т (2H,  $J = 6.8$  Гц,  $CH_2N$ ), 4.07 с (2H,  $CH_2$ ), 2.80 т (2H,  $J = 7.1$  Гц,  $CH_2CO$ ).

### 3-Метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідин 3.61

У конічну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 0.5 моль розчину метиламіну гідрохлориду в 40 мл води, додають розчин 1 моль калій гідроксиду в 60 мл води, охолоджують і додають 0.55 моль сірковуглецю. Реакційну суміш перемішують при охолодженні водою до утворення оранжево-червоного розчину. Дадають по краплях розчин 0.55 моль хлороцтової кислоти, нейтралізованої 0.55 моль натрій гідрокарбонату в 200 мл води і залишають при кімнатній температурі на 2 доби. До утвореного розчину додають 200 мл 6н HCl і нагрівають на водяній бані протягом 1 години. Охолоджують. Випадає масло яке поступово закристалізовується. Фільтрують промивають водою і тричі перекристалізовують з ізопропанолу, суміші  $CCl_4$ –гексан та суміші бензол–гексан. Вихід 99%.  $T_{\text{пл}} = > 250^\circ C$ .

**4-(3-Метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)бензоатна  
кислота 3.62**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 30 ммоль 3-метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідину **3.61**, 35 ммоль 4-карбоксибензальдегіду, 30 ммоль безводного натрію ацетату і 25 мл кислоти ацетатної безводної. Реакційну суміш нагрівають до кипіння, через кілька секунд після розчинення вихідних речовин випадає осад, додають ще 15 мл кислоти ацетатної льодової і кип'ятять до 1 години, охолоджують, осад відфільтровують, промивають ацетатною кислотою, водою, висушують і кип'ятять в суміші ДМФА-CH<sub>3</sub>COOH (1:2), густу масу переносять у приймач, охолоджують, промивають сумішшю ДМФА-CH<sub>3</sub>COOH (1:2), CH<sub>3</sub>COOH, водою, спиртом і висушують.

**4-(3-Метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)бензоїлхлорид  
3.63**

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 15 ммоль кислоти **3.62**, 15 мл тіонілхлориду, 60 безводного толуолу і кип'ятять до утворення розчину, потім розчин кип'ятять ще 20 хв., переносять в приймач, охолоджують, додають 30 мл петролейного ефіру, осад відфільтровують, помивають петролейним ефіром і перекристалізують з безводного толуолу.

**N-[5-(4-фторобензил)-тіазол-2-іл]-4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-5-іліденметил)-бензамід 3.59a.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.65 (с, 1H, NH), 8.17 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar), 7.86 (с, 1H, CH=), 7.76 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.36–7.29 (м, 3H, Ar), 7.15 (м, 2H, Ar), 4.11 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

**N-[5-(2-хлоробензил)-тіазол-2-іл]-4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-5-іліденметил)-бензамід 3.59b.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО), δ, м. ч.: 12.76 (с, 1H, NH), 8.16 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.86 (с, 1H, CH=), 7.76 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, Ar), 7.46 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, Ar), 7.37–7.27 (м, 3H, Ar), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

***N*-[5-(3-хлоро-бензил)-тіазол-2-іл]-4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-5-іліденметил)-бензамід 3.59с.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.76 (с, 1H, NH), 8.16 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H, Ar), 7.84 (с, 1H, CH=), 7.74 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, Ar), 7.40–7.23 (м, 5H, Ar), 4.13 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

***N*-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]-4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-5-іліденметил)-бензамід 3.59d.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.67 (с, 1H, NH), 8.20–8.14 (м, 2H, Ar), 7.86 (с, 1H, CH=), 7.79–7.73 (м, 2H, Ar), 7.42–7.28 (м, 5H, Ar), 4.12 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

**5-(3-Метил-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-*N*-[5-(3-трифто-робензилбензил)-тіазол-2-іл]-бензамід 3.59е.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.68 (с, 1H, NH), 8.17 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H, Ar), 7.86 (с, 1H, CH=), 7.77 (д,  $J = 7.6$  Гц, 2H, Ar), 7.61 (м, 4H, Ar), 7.40 (с, 1H, Ar), 4.25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

***N*-[5-(2,5-дихлоробензил)-тіазол-2-іл]-4-(3-метил-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-5-іліденметил)-бензамід 3.59f.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 12.72 (с, 1H, NH), 8.17 (д,  $J = 6.1$  Гц, 2H, Ar), 7.86 (с, 1H, CH=), 7.81–7.72 (ш. с, 2H, Ar), 7.57 (с, 1H, Ar), 7.53–7.48 (ш. с, 2H, Ar), 7.40–7.35 (м, 2H, Ar), 4.23 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### Синтез 3-ацетилкумарину 4.4

До суміші 0.1 моль (10.5 мл) саліцилового альдегіду та 0.1 моль (12.8 мл) ацетооцтового естеру в 25 мл етанолу додають 1 мл піперидину. Реакційну суміш перемішують протягом 3 год., після чого утворений жовтуватий осад відфільтровують, висушують та перекристалізують з етанолу. Вихід становить 84%,  $T_{\text{пл}} = 120^\circ\text{C}$ .

#### Синтез 3-(бромоацетил)кумарину 4.5

0.1 моль (18.8 г) 3-ацетилкумарину розчиняють в 75 мл  $\text{CHCl}_3$  та краплями при перемішуванні додають 0.1 моль (5.2 мл) бром. Для

ініціювання реакції бромовання суміш можна нагріти до 50–70°C. Після закінчення реакції (знебарвлення розчину) суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують, висушують та перекристалізують з етанолу. Вихід становить 65%,  $T_{пл} = 165^\circ\text{C}$ .

**Загальна методика синтезу 6-арил-2-арилметилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів 4.3а-d та 3-{2-[арилметил]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл}-2*H*-хромен-2-онів 4.6а-е**

Суміш 0.1 моль 2-аміно-5-арилметил-1,3-тіазолу та 0.1 моль бромкетону в 50 мл безводного етанолу кип'ятять протягом 30 год. Реакційну суміш розводять водою, утворений осад відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують з етанолу.

**6-(4-Хлорофеніл)-2-(3,4-дихлоробензил)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол 4.3а.**

Вихід 78%.  $T_{пл}$  126–127°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 8.19 (с, 1H), 7.86–7.76 (м, 3H), 7.63 (с, 1H), 7.59 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.41 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 7.33 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H), 4.14 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 149.06, 144.68, 140.38, 133.57, 131.73, 131.66, 131.27, 131.06, 130.07, 129.72, 129.47, 129.09, 126.77, 118.03, 110.41, 33.04.

**3-[2-(2-Фторобензил)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-6-іл]-2*H*-хромен-2-он 4.6а.**

Вихід 87%.  $T_{пл}$  190–191°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 8.65 (с, 1H, хромен-2-он), 8.40 (с, 1H, імідазотіазол), 7.89 (с, 1H, імідазотіазол), 7.87 (д, 1H,  $J = 7.8$  Hz, хромен-2-он) 7.66–7.69 (м, 2H, хромен-2-он) 7.45 (д, 1H,  $J = 8.3$  Hz, хромен-2-он), 7.05–7.18 (м 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), (4,20 с 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО),  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 160.41 (д,  $J = 335.1$  Гц), 154.71, 153.64, 152.54, 149.10, 139.02 (д,  $J = 3.4$  Гц), 136.40, 131.60 (д,  $J = 8.8$  Гц), 129.84 (д,  $J = 8.5$  Гц), 129.58, 128.96, 125.19 (д,  $J = 20.0$  Гц), 122.81, 120.95, 119.82, 117.75, 116.28, 115.95 (д,  $J = 20.0$  Гц), 114.61, 108.85, 27.75.

**3-[2-(2-Хлоробензил)-імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл]-хромен-2-он 4.6b.**

Вихід 73%.  $T_{пл}$  222–223°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 8.65 (с, 1H, хромен-2-он), 8.40 (с, 1H, імідазотіазол), 7.89 (с, 1H, імідазотіазол), 7.87 (д, 1H,  $J = 7.8$  Гц, хромен-2-он), 7.66–7.69 (м, 2H, хромен-2-он), 7.45 (д,

1H,  $J = 8.3$  Гц, хромен-2-он), 7.42 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.31 – 7.21 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**3-[2-(4-Хлоробензил)-імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл]-хромен-2-он 4.6с.**

Вихід 74%. Тпл 241–242°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 8.65 (с, 1H, хромен-2-он) 8.40 (с, 1H, імідазотіазол), 7.92 (с, 1H імідазотіазол), 7.87 (д, 1H,  $J = 7.8$  Hz, хромен-2-он), 7.66–7.69 (м, 2H, хромен-2-он), 7.45 (д, 1H,  $J = 8.3$  Hz, хромен-2-он), 7.33 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.24 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.19 с (2H, CH<sub>2</sub>).

**3-[4-(3-Трифторобензил)-імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл]-хромен-2-он 4.6д.**

Вихід 69%. Тпл 198–199°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 8.65 (с, 1H, хромен-2-он), 8.42 (с, 1H, імідазотіазол) 7.89 (с, 1H, імідазотіазол), 7.87 (д, 1H,  $J = 7.8$  Hz, хромен-2-он), 7.76 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.66–7.69 (м, 2H, хромен-2-он), 7.59 (д, 1H,  $J = 7.3$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.45 (д, 1H,  $J = 8.3$  Hz, хромен-2-он), 7.38 (т, 1H,  $J = 7.3$  Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.29 (с, 2H, CH<sub>2</sub>).

**3-[4-(2,4-Дихлоробензил)-імідазо[2,1-*b*]тіазол-6-іл]-хромен-2-он 4.6е.**

Вихід 74%. Тпл 232–233°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО),  $\delta$ , м. ч.: 8.65 (с, 1H, хромен-2-он) 8.41 (с, 1H, імідазотіазол), 7.91 (с, 1H, імідазотіазол), 7.87 (д, 1H,  $J = 7.8$  Hz, хромен-2-он), 7.66–7.69 (м, 2H, хромен-2-он) 7.45 (д, 1H,  $J = 8.3$  Гц, хромен-2-он), 7.24 (дд, 1H,  $J = 8.8, 2.0$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.40 д (д, 1H,  $J = 8.8$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.44 (д, 1H,  $J = 2.0$  Гц, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.22 с (2H, CH<sub>2</sub>).

**Алкіл 4-бензил-2-метил(феніл)-1H-пірол-3-карбоксилати 5.1а-і**

До суміші 0.015 моль відповідного  $\beta$ -кетоестеру і 7 мл 25%-ного водного аміаку в 10 мл етанолу додавали 0.015 моль 3-арил-2-хлоропропаналью **2.2**. Залишали на 48 год за кімнатної температури, після чого екстрагували ефіром. Ефірний шар промивали 10%-ним водним розчином NaOH, 5%-ною соляною кислотою і водою. Ефір упарювали, а залишок перекристалізовували з етанолу.

**Метил 2-метил-4-(2-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.1а.**

Вихід 51%. Тпл = 115–116°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 2.41 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.63 с

(3H, CH<sub>3</sub>O), 4.02 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.04 с (1H, 5-H), 7.00–7.37 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10.68 ш.с (1H, NH).

**Метил 2-метил-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.1b.**

Вихід 69%. Тпл = 119–120°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 2.51 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.10 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.20 д (1H, *J* = 2.2, 5-H), 7.09–7.39 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 10.79 ш.с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР, δ<sub>C</sub>, м. ч.: 14.1 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (OCH<sub>3</sub>), 110.1 (Спірол–4), 115,5 (Спірол–5), 122,6 (Спірол–3), 127,1 (Спірол–2), 130,1 (CAr), 131,6 (CAr), 132,1 (CAr–Cl), 132,3 (CAr–Cl), 136,6 (CAr), 141,4 (CAr–1), 166,2 (COO).

**Етил 4-бензил-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат 5.1c.** Вихід 52%. Тпл

83–84°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 1.22 т (3H, *J* = 7.0, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.40 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 с (2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 к (2H, *J* = 7.0, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.05 с (1H, 5-H), 7.00–7.23 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 10.61 ш.с (1H, NH).

**Етил 2-метил-4-(2-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.1d.** Вихід

42%. Тпл 82–83°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 1.15 (3H, т, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.93 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 4.08 (2H, кв, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 6.43 (1H, д, *J* = 1.5Гц, H-5); 7.09–7.30 (4H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 11.08 (1H, ш. с, NH).

**Етил 2-метил-4-(4-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.1e.** Вихід

44%. Тпл 125–126°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 1.15 (3H, т, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.91 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 4.05 (2H, кв, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 6.36 (1H, д, *J* = 1.5Гц, H-5); 7.16 (2H, д, *J* = 8.1Гц, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.28 (2H, д, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 11.07 (1H, ш. с, NH).

**Етил 2-метил-4-(3,4-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.1f.**

Вихід 51 %, Тпл = 119–120°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 1,13 т (3H, *J* = 7,0Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2,36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,91 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,05 (кв, 2H, *J* = 7,0, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 6,45 (д 1H, *J* = 2,0Гц, 5-H), 7,12 (д.д, 1H, *J* = 2,0; 8,0, 6-H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,35 (д, 1H, *J* = 2,0, 2-H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,47 (д, 1H, *J* = 8,5, 5-H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 11,08 ш.с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР, δ<sub>C</sub>, м. ч.: 14,1 (CH<sub>3</sub>), 14,4 (CH<sub>3</sub>), 32,2 (CH<sub>2</sub>), 59,2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 110,1 (Спірол–4), 115,2 (Спірол–5), 123,9 (Спірол–3), 128,1 (Спірол–2), 129,3 (CAr), 129,9 (CAr), 130,5 (CAr), 131,8 (CAr–Cl), 136,5 (CAr–Cl), 142,3 (CAr–1), 165,7 (COO).

**Етил 1,2-диметил-4-(2-хлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 5.1g.**

Вихід 54%, Тпл 75–76°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,11 (т, 3H,  $J = 7,0\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,45 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,49 с (3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3,99 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,05 (кв, 2H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,17 (с, 1H, 5-H), 7,02–7,10 м(1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,11–7,18 (м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,29–7,36 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta_{\text{с}}$ , м. ч.: 11,5 ( $\text{CH}_3$ ), 14,2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 30,9 ( $\text{CH}_2$ ), 33,6 ( $\text{NCH}_3$ ), 59,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 110,6 (Спірол–4), 120,6 (Спірол–5), 121,9 (Спірол–3), 126,5 (Спірол–2), 127,0 ( $\text{CAr}$ –4), 129,0 ( $\text{CAr}$ ), 130,4 ( $\text{CAr}$ ), 133,9 ( $\text{CAr}$ –6), 136,9 ( $\text{CAr}$ –Cl), 139,7 ( $\text{CAr}$ –1), 165,9 ( $\text{COO}$ ).

**Етил 2-феніл-4-(3-хлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 5.1i.** Вихід 44%. Білі кристали. Тпл 120–121°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1.01 т (3H,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.99 к (2H,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,00 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.65 д (1H,  $J = 2.0$ , 5-H), 7.12 д,д (1H,  $J = 8.0$ ; 2.0, 6-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7,35 д (1H,  $J = 2,0$ , 2-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.47 д (1H,  $J = 8.5$ , 5-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 11.46 ш.с (1H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ : 14,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 59,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 110.6 (Спірол–4), 117.4 (Спірол–5), 1253 ( $\text{CAr}$ ), 125.8 (Спірол–3), 1270 ( $\text{CAr}$ ), 1279 ( $\text{CAr}$ ), 128.0 ( $\text{CAr}$ ), 128.8 ( $\text{CAr}$ ), 129.0 ( $\text{CAr}$ ), 129.3 ( $\text{CAr}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{\text{Pyr}}$ –2), 133.8 ( $\text{CAr}$ ), 138.0 ( $\text{CAr}$ –Cl), 143.7 ( $\text{CAr}$ –1), 165.4 ( $\text{COO}$ ).

**Загальна методика синтезу піролкарбальдегідів 5.2a-e**

Реакцію проводили в 250 мл круглодонній тришийковій колбі, спорядженій механічною мішалкою, крапельною лійкою, термометром і зворотним холодильником. До 17 г свіжоперегнаного диметилформаміду додавали краплями, за інтенсивного перемішування та охолодження (0–5 °C) 7.15 г  $\text{POCl}_3$ . Після цього до отриманого розчину за кімнатної температури додавали невеликими частинами відповідний пірол **5.1** Реакційну суміш витримували ще 1.5 год при 80 °C, охолоджували і виливали у 20%-ний водний розчин NaOH. Осад, що утворився, перемішували 1 год, відфільтровували, промивали водою, сушили і перекристалізовували з суміші етанол–ДМФА, 10:1.

**Етил 2-метил-5-форміл-4-(3-хлоробензил)-1*H*-пірол-3-карбоксилат 5.2a.** Вихід 85%. Тпл 145°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1.23 (т, 3H,  $J = 7,0$ ,



CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); (2.47 с, 3H, CH<sub>3</sub>); (4.15 кв 2H,  $J = 7.0$ Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.36 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.03–7.10 (м, 2H, ArH); 7.14–7.20 (м, 2H, ArH); 9.59 (с, 1H, CHO); 12.22 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: C, 62.78; H, 5.21; N, 4.51. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 62.85; H, 5.27; N, 4.58.

**Етил 2-феніл-5-форміл-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.2b.** Вихід 76 %. Тпл 134–135°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 0.99 (т, 3H,  $J = 7.0$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.03 (кв, 2H,  $J = 7.0$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); (4.45 с, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.75 (д, 1H,  $J = 2.0$ , 6-Н C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.15–7.55 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.83 (с, 1H, CHO); 12.64 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C, 68.48; H, 4.89; N, 3.77. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 68.57; H, 4.93; N, 3.81.

**Метил 4-(2,5-дихлоробензил)-2-метил-5-форміл-1H-пірол-3-карбоксилат 5.2с.** Вихід 65%. Тпл 199–200°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 2.64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.72 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O); 4.48 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.84 (д, 1H,  $J = 2.5$ , 6-Н C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.11 (д.д, 1H,  $J = 2.5$ Гц; 8.5Гц, 4-Н C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.31 (д, 1H,  $J = 8.5$ Гц, 3-Н C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 9.49 (с, 1H, CHO); 10.23 (ш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 14.6 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 51.2 (CH<sub>3</sub>O), 114.1 (Спірол–4), 127.7 (Спірол–2), 129.1 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.4 (C<sub>Ar</sub>), 131.9 (C<sub>Ar</sub>), 132.9 (Спірол–5), 134.8 (Спірол–3), 140.3 (C<sub>Ar</sub>–Cl), 144.1 (C<sub>Ar</sub>–Cl), 164.8 (COO), 178.0 (CHO). Знайдено, %: C, 55.13; H, 4.04; N, 4.35. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 55.24; H, 4.02; N, 4.29.

**Етил 2-метил-5-форміл-4-(2,5-дихлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.2d.** Вихід 67%. Білі кристали. Тпл 164–165°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 1.10 (т, 3H,  $J = 7.0$ Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2.53 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.07 (кв, 2H,  $J = 7.0$ Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.39 (с, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.75 (д, 1H,  $J = 2.0$ Гц, 6-Н ArH); 7.13 (д.д, 1H,  $J = 2.4$ ; 8.4, 4-Н ArH); 7.34 (д, 1H,  $J = 8.4$ , 3-Н ArH); 9.50 (с, 1H, CHO); 12.38 (ш.с., 1H, NH). Знайдено, %: C, 56.37; H, 4.38; N, 4.18. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Обчислено, %: C, 56.49; H, 4.44; N, 4.12.

**Етил 4-(3,4-дихлоробензил)-2-метил-5-форміл-1H-пірол-3-карбоксилат 5.2е.** Вихід 82%. Тпл 157–158°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 1.17 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 2.45 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.14 (кв 2H,  $J = 7.0$  Гц, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); (4.38 с, 2H, CH<sub>2</sub>); 7.12 (д, 1H,  $J = 8.0$  Гц, 6-Н ArH); 7.40 (с, 1H, 2-Н

ArH); 7.50 (д, 1H,  $J = 8.5$  Гц, 5-Н ArH); 9.69 (с, 1H, CHO); 12.40 (ш.с, 1H, NH).  
Знайдено, %: С, 56.55; Н, 4.49; N, 4.07.  $C_{16}H_{15}Cl_2NO_3$ . Обчислено, %: С, 56.49;  
Н, 4.44; N, 4.12.

**(2E)-3-[3-(2,5-Дихлоробензил)-5-метил-4-(метоксикарбоніл)-1H-пірол-2-іл]-2-ціаноакрилова кислота 5.8a.** Розчиняли за нагрівання 1.01 г (3.1 ммоль) альдегіду **5.2c** та 0.26 г (3.1 ммоль) ціаноцтової кислоти в суміші з 10 мл ізопропанолу та 5 мл ДМФА. До отриманого розчину додавали 2–3 краплі піперидину та кип'ятили близько 2 год, охолоджували, виливали у 25 мл води. Утворений осад відфільтровували та перекристалізовували із суміші етанол–ДМФА, 2:1. Виділили 1,14 г продукту. Вихід 79%. Тпл 237–238°C (розкл). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. ч.: 2,63 (с, 3H,  $CH_3$ ); 3,64 (с, 3H,  $CH_3O$ ); 4,26 (с, 2H,  $CH_2$ ); 6,67 (с, 1H, 6-Н  $C_6H_3$ ); 7,18 (д, 1H,  $J = 8,0$ , 4-Н  $C_6H_3$ ); 7,40 (д, 1H,  $J = 8,0$ , 3-Н  $C_6H_3$ ); 7,81 (с, 1H,  $CH=$ ); 11,42 (ш.с 1H, NH).

**Етил 4-(2,5-дихлоробензил)-5-[(1E)-3-етокси-3-оксо-2-ціанопроп-1-ен-1-іл]-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат 5.8b.** Суміш 1.05 г (3.1 ммоль) альдегіду **5.2d**, 0.35 г (3.1 ммоль) етилціаноацетату **5b**, 2–3 краплі триетиламіну в 15 мл етанолу кип'ятили близько 1 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та промивали на фільтрі етанолом. Виділили 0.97 г продукту. Вихід 72%. Тпл 217–218°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1.15 т (3H,  $J = 7.0$ ,  $CH_3CH_2O$ ); 1.35 (т, 3H,  $J = 7.0$ ,  $CH_3CH_2O$ ); 2.67 (с, 3H,  $CH_3$ ); 4.12 (кв, 2H,  $J = 7.0$ ,  $CH_3CH_2O$ пірол); 4.20–4.32 (м, 4H,  $CH_3CH_2O$  і  $CH_2$ ); 6.73 (с, 1H, 6-Н  $C_6H_3$ ); 7.14 (д, 1H,  $J = 8.4$ , 4-Н  $C_6H_3$ ); 7.35 (д, 1H,  $J = 8.4$ , 3-Н  $C_6H_3$ ); 7.83 (с, 1H,  $CH=$ ); 11.31 (ш.с, 1H, NH).

**Етил 5-(2,2-диціановініл)-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.9.** Розчиняли при нагріванні 1 г (3.3 ммоль) альдегіду **5.2a** і 0.22 г (3.3 ммоль) малондинітрилу в 10 мл етанолу. До одержаного розчину додавали 2–3 краплі піперидину. Майже одразу почав утворюватися осад. Суміш кип'ятили ще 30 хв, охолоджували, осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу. Маса продукту 0.7 г. Вихід 60%. Тпл 167–168°C. ЯМР  $^1H$   $\delta$ : 1,23 (т, 3H,  $J = 7,2$  Гц,  $CH_3CH_2O$ ); 2,61 (с, 3H,  $CH_3$ ); 4,16 (кв,

2H,  $J = 7,2$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,28 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,97 (д, 1H,  $J = 8,8$ , 6-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,09 (д, 1H,  $J = 9,6$ , 4-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,12 (с, 1H, 2-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,17 (т, 1H,  $J = 7,4$ , 5-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 8,03 (с, 1H, CH); 11,42 (ш.с, 1H, NH).

**Етил 5-[(1E)-3-аміно-3-оксо-2-ціанопрор-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.10a.** Суміш 0,95 г (3,1 ммоль) альдегіду **5.2a**, 0,26 г (3,1 ммоль) ціанацетаміду та 2–3 краплі триетиламіну в 10 мл етанолу кип'ятили близько години, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізовували з суміші етанол–ДМФА, 3:1. Вихід 65%. Тпл 231–232°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: (1.22 т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2.59 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.15 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.24 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.98 (д, 1H,  $J = 8.0$  Гц, 6-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.07 (д, 1H,  $J = 8.0$  Гц, 4-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.11 с (1H, 2-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.17 (т, 1H,  $J = 8,0$  Гц, 5-Н  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.34 (ш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7.93 (с, 1H, CH=); 11.00 ш.с (1H, NH).

**Етил 5-[(1E)-3-аміно-3-тіоксо-2-ціанопрор-1-ен-1-іл]-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.10b.** Суміш 0.95 г (3.1 ммоль) альдегіду **5.2a**, 0.31 г (3.1 ммоль) тіоціанацетаміду та 2–3 краплі триетиламіну в 15 мл етанолу кип'ятили близько 1.5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізовували з етанолу. Виділили 0.85 г продукту. Вихід 71%. Світло-коричневі кристали. Тпл 158–159°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1.25 (т, 3H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2.63 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.15 (кв, 2H,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4.26 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.95–7.15 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.15–7.25 (м, 3H,  $\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H}_4$ ); 8.26 (с, 1H, CH=); 9.60 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 58.72; Н, 4,62; N, 10.88.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С, 58.83; Н, 4.68; N, 10.83.

**Етил 5-[(Z)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-4H-піразол-4-іліден)метил]-2-феніл-4-(3,4-дихлоро бензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.11a.** Суміш 1.1 г (3 ммоль) альдегіду **5.2b**, 0.29 г (3 ммоль) піразолону **5.6** і 0.25 г (3 ммоль) безводного  $\text{AcONa}$  в 15 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили 4 год. Після цього реакційну суміш охолоджували і залишали за кімнатної температури на добу. Осад, що утворився, відфільтровували, сушили і

перекристалізовували з АсОН. Отримали 1,1 г продукту. Вихід 82%. Тпл 153–154°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,05 (т, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,19 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,50 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ піразол); 4,09 (кв, 2H,  $J = 7,0\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,47 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,14–7,34 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,45–7,70 (м, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_6\text{H}_4 + \text{CH}$ ); 11,60 (с, 1H, NH піразол); 15,20 (с, 1H, NH).

**Етил 4-(3-хлоробензил)-2-метил-5-[(Z)-(3-метил-5-оксо-1,5-дигідро-4H-піразол-4-іліден)метил]-1H-пірол-3-карбоксилат 5.11b.** Синтезували з альдегіду **5.2e** за методикою сполуки **5.11a**. Вихід 86 %. Тпл 217–218°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,18 (т, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,16 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,56 (с 3H,  $\text{CH}_3$  піразол); 4,15 (кв, 2H,  $J = 7,0\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,42 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,08 (д, 1H,  $J = 8,5$ , 6-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,40 (с, 1H, 2-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,49 (д 1H,  $J = 8,5\text{Гц}$ , 5-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,52 (с, 1H, CH); 11,53 (с, 1H, CH); 11,92 (ш.с, 1H, NH піразол); 14,72 (с, 1H, NH).

**Метил 5-[(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)метил]-4-(2,5-дихлоробензил)-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат 5.12.**

Суміш 1.01 г (3,1 ммоль) альдегіду **5.2c** та 0.87 г (6.2 ммоль) дімедону **5.7** в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили близько 2 год, залишали на ніч за кімнатної температури, після чого додавали 20 мл води. Утворений осад відфільтровували та перекристалізовували з суміші етанол–ДМФА, 3:1. Вихід 67%. Тпл 181–182°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,05 (с 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 2,47 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ пірол); 2,61 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,69 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,69 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,40 (с 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,63 (с, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,19 (д 1H,  $J = 8,0\text{Гц}$ , 4-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,42 (д, 1H,  $J = 8,0\text{Гц}$ , 3-H  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 7,83 (с, 1H, CH=); 13,76 (ш.с, 1H, NH). Знайдено, %: C, 61,49; H, 5,11; N, 3,19.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ . Обчислено, %: C, 61,62; H, 5,17; N, 3,12.

**Загальна методика синтезу тіосемікарбазонів 5.14a–c.** Суміш 3.3 ммоль відповідного альдегіду **5.2a,e**, 3.3 ммоль 4-бензил(2-фурил)тіосемікарбазиду **5.13a, b** та 2–3 краплі піперидину в 15 мл етанолу кип'ятили близько 2 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали на фільтрі етанолом та перекристалізовували з суміші DMF–EtOH, 1:1.

**Етил 5-((E)-{[(бензиламіно)карбонотіоїл]гідразоно}метил)-2-метил-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.14a.** Вихід 92%. Тпл 210–211°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,24 (т, 3H,  $J = 7,2\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,48 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,15 (кв, 2H,  $J = 7,2\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,92 (д, 2H,  $J = 5,6\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7,04–7,10 (м, 2H, ArH), 7,12–7,23 (м, 3H, ArH), 7,27–7,37 (м, 4H, ArH), 8,05 (с, 1H, CH), 8,66 (т, 1H,  $J = 6,0$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 11,27 (ш.с, 1H, NH), 11,31 (ш.с, 1H, NH).

**Етил 5-((E)-{[(бензиламіно)карбонотіоїл]гідразоно}метил)-4-(3,4-дихлоробензил)-2-метил-1H-пірол-3-карбоксилат 5.14b.** Вихід 78%. Тпл 214–215°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,17 (т, 3H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 2,51 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,07 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,11 (кв, 2H,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,92 (д, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 7,03–7,10 (м, 2H, ArH); 7,16–7,36 (м, 4H, ArH); 7,45–7,53 (м, 2H, ArH); 8,01 (с, 1H, CH); 8,43 (ш.с, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ); 11,31 (ш.с, 1H, NH); 11,52 (ш.с, 1H, NH).

**Етил 2-метил-5-[(E)-{[(2-фурилметил)аміно]карбонотіоїл}-гідразоно)-метил]-4-(3-хлоробензил)-1H-пірол-3-карбоксилат 5.14c.** Вихід 93%. Тпл 218–219°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 1,25 (т, 3H,  $J = 6,8\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,51 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,09 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,16 (кв, 2H,  $J = 6,8\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,86 (д, 2H,  $J = 6,0\text{Гц}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 6,29–6,34 (м, 2H, 3,4- $\text{H}_2$ фурил), 7,04–7,10 (м, 2H, ArH), 7,13–7,19 (м, 2H, ArH), 7,40–7,42 (м, 1H, 5-Н фурил), 8,03 (с, 1H, CH), 8,54 (т, 1H,  $J = 6,0\text{Гц}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 11,31 (ш.с, 1H, NH), 11,35 (ш.с, 1H, NH).

**2-(R-бензил)-4-арилсульфоніл-5-метил-2,3-дигідрофуран-3-оли 5.17a-с.** До суміші 15 ммоль арилсульфонілкетону **5.15** і 7 мл 25%-ного водного розчину аміаку в 10 мл етанолу при перемішуванні поступово прибавляли 15 ммоль 3-арил-2-хлорпропаналю **2.2**. Реакційну суміш перемішували 48 годин при кімнатній температурі. Осад, що утворився, відфільтровували та перекристалізовували з ізопропілового спирту.

**2-Бензил-5-метил-4-фенілсульфоніл-2,3-дигідрофуран-3-ол (5.17a).** Вихід 62%. Тпл 135°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. ч.: 2.15 (с,

3H, CH<sub>3</sub>), 2.77 (д.д, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 6.5 Гц, <sup>2</sup>J 14.3 Гц), 2.82 (д.д, 1H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J 7.7 Гц, <sup>2</sup>J 14.3 Гц), 4.48 (т.д, 1H, H<sup>2</sup>фуран, <sup>3</sup>J 7.3, 2.4 Гц), 4.71 (д.д 1H, H<sup>3</sup>фуран, <sup>3</sup>J 2.0, J 6.7 Гц), (5.54 д, 1H, OH, <sup>3</sup>J 6.8 Гц), 7.14–7.27 м (5H<sub>Ph</sub>), 7.52–7.62 (м, 3H<sub>PhSO<sub>2</sub></sub>), 7.85 (д, 2H, H<sub>PhSO<sub>2</sub></sub>, J 7.2 Гц). Мас-спектр, m/z: 331 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 65.54; Н 5.57. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, %: С 65.43; Н 5.49.

**5-Метил-4-фенілсульфоніл-2-(4-хлорбензил)-2,3-дигідрофуран-3-ол (5.17b).** Вихід 64%. Тпл 148–149°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78–2.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.50 (т.д, 1H, H<sup>2</sup>фуран, <sup>3</sup>J 6.5, 2.1 Гц), 4.67 (д.д, 1H, H<sup>3</sup>фуран, <sup>3</sup>J 6.8, 2.1 Гц), (5.69 д, 1H, OH, <sup>3</sup>J 6.8 Гц), 7.20 (д, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 7.31 (д, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 7.58 (т, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>PhSO<sub>2</sub></sub>, J 8.8 Гц), 7.66 (т, 1H, H<sup>4</sup><sub>PhSO<sub>2</sub></sub>, J 7.8 Гц), 7.83 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>PhSO<sub>2</sub></sub>, J 8.8 Гц). Масс-спектр, m/z: 365 [M<sup>+</sup>+1, <sup>35</sup>Cl], 367 [M<sup>+</sup>+1, <sup>37</sup>Cl]. Знайдено, %: С 59.34; Н 4.74. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>S. Вирахувано, %: С 59.26; Н 4.70.

**5-Метил-2-(4-хлорбензил)-4-(4-хлорфенілсульфоніл)-2,3-дигідрофуран-3-ол (5.17c).** Вихід 68%, Тпл 166–167°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2.14 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80–2.84 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (т.д, 1H, H<sup>2</sup>фуран, <sup>3</sup>J 6.5, 2.1 Гц), 4.69 (д.д, 1H, H<sup>3</sup>фуран, <sup>3</sup>J 6.8, 2.1 Гц), 5.71 (д, 1H, OH, <sup>3</sup>J 7.1 Гц), 7.22 (д, 2H, H<sup>2,6</sup><sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 7.31 (д, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>аром.</sub>, J 7.8 Гц), 7.65 (д, 2H, H<sup>3,5</sup><sub>ArSO<sub>2</sub></sub>, J 8.8 Гц), 7.83 д (2H, H<sup>2,6</sup><sub>ArSO<sub>2</sub></sub>, J 8.8 Гц). Масс-спектр, m/z: 399 [M<sup>+</sup>+1, <sup>35</sup>Cl + <sup>35</sup>Cl], 401 [M<sup>+</sup>+1, <sup>35</sup>Cl + <sup>37</sup>Cl], 403 [M<sup>+</sup>+1, <sup>37</sup>Cl + <sup>37</sup>Cl]. Знайдено, %: С 54.05; Н 3.92. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, %: С 54.14; Н 4.04.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблено методологію та здійснено рідкофазовий синтез комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-b]тіадіазолу та піролу з бензильними радикалами у молекулах. Вперше отримано 227 нових (5-R-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів, 8 2-R-бензил-6-арил/(3-кумарил)імідазо[2,1-b]тіазолів та 20 естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти. Встановлено їх будову та вивчено фізико-хімічні та спектральні характеристики.
2. Здійснено аналіз лікоподібності синтезованих сполук із застосуванням правил Ліпінського і Вебера. Проведені розрахунки дозволяють констатувати, що для всіх сполук прогнозується висока біодоступність і вони є перспективні для біологічних випробувань.
3. Для всіх синтезованих сполук проведено дослідження біологічної активності. Вивчались протимікробна, протипухлинна та протизапальна дія. Вперше ідентифіковано: 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній клітин злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів з високою антимікробною активністю, 2 сполуки-хіти з високою протизапальною активністю.
4. Знайдено сполуки які проявляють протипухлинну дію щодо окремих ліній злоякісних пухлин в концентраціях  $< 10$  нМ.
5. Здійснено аналіз кореляції "структура – протипухлинна дія" для (5-R-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів. Показано, що для вияву активності необхідною умовою є наявність ліпофільного фрагменту у кислотній частині амиду. Сполуки з гідрофільним фрагментом активності не проявляли. Запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних агентів.
6. Знайдено новий варіант перерваної реакції Фейст-Бенара. Показано, що взаємодія арилсульфоацетонів з 3-арил-2-хлорпропаналями приводить до утворення 4-арилсульфоніл-2-R-бензил-2,3-дигідрофуран-3-олів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wang L. Enantioselective  $\alpha$ -chlorination of aldehydes with recyclable fluoros (S)-pyrrolidinethiourea bifunctional organocatalyst / L. Wang, C. Cai, D.P. Curran, W. Zhang // *Synlett.* – 2010. – Vol. 3. – P. 433–436.
2. Halland N. Direct Organocatalytic Asymmetric  $\alpha$ -Chlorination of Aldehydes / N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K.A. Jørgensen // *Journal of the American Chemical Society.* – 2004. – Vol. 126, № 15. – P. 4790–4791.
3. Mills L.R. Electrophilic Zinc Homoenolates: Synthesis of Cyclopropylamines from Cyclopropanols and Amines / L.R. Mills, L.M. Barrera Arbelaez, S.A.L. Rousseaux // *Journal of the American Chemical Society.* – 2017. – Vol. 139, № 33. – P. 11357–11360.
4. Francini C.M. Identification of Aminoimidazole and Aminothiazole Derivatives as Src Family Kinase Inhibitor / C.M. Francini, A.L. Fallacara, R. Artusi, L. Mennuni, A. Calgani, A. Angelucci, S. Schenone, M. Botta // *ChemMedChem.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. 2027–2041.
5. Brochu M.P. Direct and Enantioselective Organocatalytic  $\alpha$ -Chlorination of Aldehydes / M.P. Brochu, S.P. Brown, D.W. MacMillan // *Journal of the American Chemical Society.* – 2004. – Vol. 126, № 13. – P. 4108–4109.
6. Heck R.F. Palladium-catalyzed vinylation of organic halides / R.F. Heck // *Org. React.* – 1982. – Vol. 27. – P. 345–390.
7. Матійчук В. Продукти хлорарилування акролеїну у синтезі похідних 2-амінотіазолу / В. Матійчук, Р. Васишин, М. Обушак // *Вісник Львівського університету. Сер. хім.* – 2000. – Вип. 39. – С. 266–271.
8. Tupys A. 1-[(5-Benzyl-1,3-thiazol-2-yl)diazenyl]naphthalene-2-ol: X-ray structure, spectroscopic characterization, dissociation studies and application in mercury(II) detection / A. Tupys, J. Kalembkiewicz, Y. Bazel, L. Zapala, M. Dranka, Y. Ostapiuk, O. Tymoshuk, E. Woźnicka // *Journal of Molecular Structure.* – 2017. – Vol. 1127. – P. 722–733.



9. Pokhodylo N. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives / N. Pokhodylo, O. Shyyka, V. Matychuk // *Medicinal Chemistry Research*. – 2014. – Vol. 23, № 5. – P. 2426–2438.
10. Goettlich R. Aliphatic and alicyclic aldehydes: synthesis by C3-elongation / R. Goettlich // *Science of Synthesis*. – 2007. – Vol. 25. – P. 369–404.
11. Krasavin M. Discovery and Potency Optimization of 2-Amino-5-arylmethyl-1,3-thiazole Derivatives as Potential Therapeutic Agents for Prostate Cancer / M. Krasavin, R. Karapetian, I. Konstantinov, Y. Gezentsvey, K. Bukhryakov, E. Godovykh, O. Soldatkina, et al // *Archiv der Pharmazie*. – 2009. – Vol. 342, № 7. – P. 420–427.
12. Tupys A. Synthesis, structural characterization and thermal studies of a novel reagent 1-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)diazenyl]naphthalene-2-ol / A. Tupys, J. Kalemekiewicz, Y. Ostapiuk, V. Matiichuk, O. Tymoshuk, E. Woźnicka, Ł. Byczyński // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. – 2017. – Vol. 127, № 3. – P. 2233–2242.
13. Обушак Н.Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. X. 3-Арил-2-хлорпропанами – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола / Н.Д. Обушак, В.С. Матийчук, Р.Я. Васылышин и др. // *Журн. орган. хим.* – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.
14. By Khanna, Rajinder N. and Singh, Prem K. Phenylmercury(II) chloride From e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, , 1-3; 2001
15. Heck R.F. Aromatic haloethylation with palladium and copper halides / R.F. Heck // *Journal of the American Chemical Society*. – 1968. – Vol. 90, № 20. – P. 5538–5542.
16. Ahlsten N. Iridium-Catalyzed 1,3-Hydrogen Shift/Chlorination of Allylic Alcohols / N. Ahlsten, A.B. Gómez, B. Martín-Matute // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2013. – Vol. 52, № 24. – P. 6273–6276.

17. Chang S. A Short, Gram-Scale Synthesis of 2,5-Di-substituted Furans / S. Chang, S. Desai, D.B. Leznoff, N. Merbouh, R. Britton // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – Vol. 16. – P. 3219–3222.
18. Halperin S.D. Lithium aldol reactions of  $\alpha$ -chloroaldehydes provide versatile building blocks for natural product synthesis / S.D. Halperin, B. Kang, R. Britton // *Synthesis*. – 2011. – Vol. 12. – P. 1946–1953.
19. Draper J.A. A Concise and Stereoselective Synthesis of Hydroxypyrrolidines: Rapid Synthesis of (+)-Preussin / J.A. Draper, R. Britton // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12, № 18. – P. 4034–4037.
20. Dekeukeleire S. Stereoselective Synthesis of Chiral 4-(1-Chloroalkyl)- $\beta$ -Lactams Starting from Amino Acids and Their Transformation into Functionalized Chiral Azetidines and Pyrrolidines / S. Dekeukeleire, M. D'hooghe, K.W. Törnroos, N. De Kimpe // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75, № 17. – P. 5934–5940.
21. Zhang Z.-F. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Annulation of  $\alpha$ -Chloroaldehydes with  $\gamma$ -/ $\delta$ -Amino- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones: Enantioselective Synthesis of Pyrrolidones and Piperidones / Z.F. Zhang, C.L. Zhang, Z.Y. Song, Z.H. Gao, S. Ye // *Chemistry – A European Journal*. – 2018. – Vol. 24, № 33. – P. 8302–8305.
22. He M. Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyzed, Enantioselective Oxo Diene Diels-Alder Reactions with Low Catalyst Loadings / M. He, G.J. Ue, J.W. Bode // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 128, № 47. – P. 15088–15089.
23. Struble J.R. Synthesis of an N-Mesityl Substituted Chiral Imidazolium Salt for NHC-Catalyzed Reactions / J.R. Struble, J. Kaeobamrung, J.W. Bode // *Organic Letters*. – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 957–960.
24. Mahatthananchai J. The effect of the N-mesityl group in NHC-catalyzed reactions / J. Mahatthananchai, J.W. Bode // *Chemical Science*. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 192–197.

25. Allen S.E. Oxyanion Steering and CH- $\pi$  Interactions as Key Elements in an N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [4 + 2] Cycloaddition / S.E. Allen, J. Mahatthananchai, J.W. Bode, M.C. Kozlowski // *Journal of the American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 134, № 29. – P. 12098–12103.
26. Rong Z.-Q. (1R,2R)-DPEN-derived triazolium salts for enantioselective oxodiene Diels Alder reactions / Z.-Q. Rong, M.-Q. Jia, S.-L. You // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67. – P. 9329–9333.
27. Jian T.-Y. Highly enantioselective [4 + 2] cyclization of chloroaldehydes and 1-azadienes catalyzed by N-heterocyclic carbenes / T.-Y. Jian, L.H. Sun, S. Ye // *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*. – 2012. – Vol. 48, № 88. – P. 10907–10909.
28. He M. Highly Enantioselective Azadiene Diels-Alder Reactions Catalyzed by Chiral N-Heterocyclic Carbenes / M. He, J.R. Struble, J.W. Bode // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 128, № 26. – P. 8418–8420.
29. Wang D.-L. Enantioselective N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Synthesis of Trifluoromethyldihydropyridinones / D.-L. Wang, Z.Q. Liang, K.Q. Chen, D.Q. Sun, S. Ye // *Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 80, № 11. – P. 5900–5905.
30. Chen X. Carbene and Acid Cooperative Catalytic Reactions of Aldehydes and o-Hydroxybenzhydryl Amines for Highly Enantioselective Access to Dihydrocoumarins / X. Chen, R. Song, Y. Liu, C.Y. Ooi, Z. Jin, T. Zhu, H. Wang, et al. // *Organic Letters*. – 2017. – Vol. 19, № 21. – P. 5892–5895.
31. Wang T. [4+2] and [3+2] Annulations of  $\alpha$ -Chloroaldehydes and Dithioesters: Synthesis of 1,4-Oxathiin-2(3H)-ones and 1,3-Oxathioles / T. Wang, Z.-H. Gao, S. Ye // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2017. – Vol. 359, № 20. – P. 3479–3483.
32. Yang L. Asymmetric NHC-Catalyzed Aza-Diels-Alder Reactions: Highly Enantioselective Route to  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives and DFT Calculations / L. Yang, F. Wang, R. Lee, Y. Lv, K.W. Huang, G. Zhong // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16, № 15. – P. 3872–3875.

33. Gao Z.-H. N-Heterocyclic carbene-catalyzed [2+3] cyclocondensation of  $\alpha$ -chloroaldehydes with azomethine imines / Z.-H. Gao, X.-Y. Chen, J.-T. Cheng, W.-L. Liao, S. Ye // *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*. – 2015. – Vol. 51, № 45. – P. 9328–9331.
34. Yang L. Chiral NHC-catalyzed 1,3-dipolar [3 + 2] cycloaddition of azomethine imines with  $\alpha$ -chloroaldehydes for the synthesis of bicyclic pyrazolidinones / L. Yang, Y. Lv, F. Wanga, G. Zhong // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2018. – Vol. 16, № 24. – P. 4433–4438.
35. Ni Q. Regio- and stereoselective synthesis of benzothiazolo-pyrimidinones via an NHC-catalyzed Mannich/lactamization domino reaction / Q. Ni, X. Song, J. Xiong, G. Raabe, D. Enders // *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*. – 2015. – Vol. 51, № 7. – P. 1263–1266.
36. Ni Q. Asymmetric Synthesis of Pyrroloindolones by N-Heterocyclic Carbene Catalyzed [2+3] Annulation of  $\alpha$ -Chloro Aldehydes with Nitro-Vinylindoles / Q. Ni, H. Zhang, A. Grossmann, C.C. Loh, C. Merckens, D. Enders // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2013. – Vol. 52, № 51. – P. 13562–13566.
37. Chen K.-Q. Enantioselective N-heterocyclic carbene-catalyzed synthesis of indenopyrones / K.Q. Chen, H.M. Zhang, D.L. Wang, D.Q. Sun, S. Ye // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – Vol. 13, № 24. – P. 6694–6697.
38. Huang J.-R. Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles by Rhodium(III)-Catalyzed Annulation of N-Methoxyamides with  $\alpha$ -Chloroaldehydes / J.R. Huang, C. Bolm // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2017. – Vol. 56, № 50. – P. 15921–15925.
39. Li J.-L. Highly enantioselective synthesis of fused bicyclic dihydropyranones via low-loading N-heterocyclic carbene organocatalysis / J.-L. Li, L. Fu, J. Wu, K.-C. Yang, Q.-Z. Li, X.-J. Gou, C. Peng, B. Hanb, X.-D. Shen // *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*. – 2017. – Vol. 53, № 51. – P. 6875–6878.

40. Li, Qiang et al Stereoselective Construction of Halogenated Quaternary Carbon Centers by Bronsted Base Catalyzed [4+2] Cycloaddition of  $\alpha$ -Haloaldehydes / Q. Li, L. Zhou, X.-D. Shen, K.-C. Yang, X. Zhang, Q.-S. Dai, H.-J. Leng, Q.-Z. Li, J.-L. Li // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2018. – Vol. 57, № 7. – P. 1913–1917.
41. Song X. Asymmetric N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Annulation of 2-Alkenylbenzothiazoles with  $\alpha$ -Chloro Aldehydes / X. Song, Q. Ni, C. Zhu, G. Raabe, D. Enders // *Synthesis*. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 421–428.
42. Yang L. N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Oxo-DielsAlder Reactions for Synthesis of Fused Pyrano[2,3-b]indoles / L. Yang, F. Wang, P.J. Chua, Y. Lv, L.-J. Zhong, G. Zhong // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 2894–2897.
43. Zhang H.-M. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Highly Enantioselective Synthesis of Substituted Dihydropyranopyrazolones / H.-M. Zhang, H. Lv, S. Ye. // *Org. Biomol. Chem*. – 2013. – Vol. 11, Iss. 37. – P. 6255–6257.
44. Liang Z.-Q. Enantioselective N-heterocyclic carbene-catalyzed synthesis of saccharine-derived dihydropyridinones with cis-selectivity / Z.Q. Liang, D.L. Wang, C.L. Zhang, S. Ye // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – Vol. 14, № 27. – P. 6422–6425.
45. Rong Z.-Q. A catalyst-enabled diastereodivergent aza-Diels-Alder reaction: complementarity of N-heterocyclic carbene and chiral amine / Z.-Q. Rong, M. Wang, C.H.E. Chow, Y. Zhao // *Chemistry – A European Journal*. – 2016. – Vol. 22, № 28. – P. 9483–9487.
46. Bai H.-W. Aerobic Oxidative Cycloaddition of  $\alpha$ - Chlorotosylhydrazones with Arylamines: General Chemoselective Construction of 1,4-Disubstituted and 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles under Metal-Free and Azide-Free Conditions / H.-W. Bai, Z.-J. Cai, S.-Y. Wang, S.-J. Ji // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 2898–2901.
47. Borg T. Mukaiyama aldol addition to  $\alpha$ -chlorosubstituted aldehydes. Origin of the unexpected syn selectivity / T. Borg, J. Danielsson, P. Somfai // *Chemical*

Communications (Cambridge, United Kingdom). – 2010. – Vol. 46, № 8. – P. 1281–1283.

48. Saulnier M.G. Nucleophilic Capture of the Imino-Quinone Methide Type Intermediates Generated from 2-Aminothiazol-5-yl Carbinols / M.G. Saulnier, M. Dodier, D.B. Frennesson, D.R. Langley, D.M. Vyas // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 22. – P. 5154–5157.

49. Lapointe D. Palladium-Catalyzed Benzylolation of Heterocyclic Aromatic Compounds / D. Lapointe, K. Fagnou // *Org. Lett.* – 2009. – Vol. 11, № 18. – P. 4160–4163.

50. Leeson P.D. Synthesis of thyroid hormone analogues. Part 1. Preparation of 3'heteroaryl-methyl-3,5-di-iodo-L-thyronines via phenol–dinitrophenol condensation and relationships between structure and selective thyromimetic activity / P.D. Leeson, J.C. Emmett // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1988. – Iss.12. – P. 3085–3096.

51. Khalil A. Design, synthesis, and biological evaluation of aminothiazole derivatives against the fungal pathogens *Histoplasma capsulatum* and *Cryptococcus neoformans* / A. Khalil, J.A. Edwards, C.A. Rappleye, W. Tjarks // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 532–547.

52. Bruckelman S.P. Protection of Primary Amines as N-Substituted 2,5-Dimethylpyrroles / S.P. Bruckelman, S.E. Leach, G.D. Meakins, M.D. Tirl / *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1984. – Iss. 0. – P. 2801–2807.

53. Aoyama T. Novel one-pot three-step reaction using supported reagents system: synthesis of 2-aminothiazoles / T. Aoyama, S. Murata, T. Takido, M. Kodomari // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, № 48. – P. 11933–11937.

54. Sawhney I. An easy general synthesis of 2-(N, N-dialkylamino)thiazol-5-yl aldehydes and ketones / I. Sawhney, J.R.H. Wilson // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1990. – Iss. 2. – P. 329–331.

55. Pokhodylo N.T. Synthesis of 2-Azido-1,3-thiazoles as 1,2,3-Triazole Precursors / N.T. Pokhodylo, R.D. Savka, N.I. Pidlypnyi, V.S. Matychuk, M.D. Obushak // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 391–399.

56. Matiychuk V.S. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives / V.S. Matiychuk, M. Naskrent, A.K. Gzella // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53, № 5. – P. 543–545.
57. Uto Y. Novel and potent inhibitors of stearyl-CoA desaturase-1. Part II: Identification of 4-ethylamino-3-(2-hydroxyethoxy)-N-[5-(3-trifluoromethylbenzyl)thiazol-2-yl]benzamide and its biological evaluation / Y. Uto, T. Ogata, Y. Kiyotsuka, Y. Miyazawa, Y. Ueno, H. Kurata, T. Deguchi, et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19, № 15. – P. 4159–4166.
58. Підлипний Н. 2-Аміно-5-бензил-1,3-тіазоли у реакціях азосполучення / Н. Підлипний, Р. Савка, В. Матійчук, О. Тимошук, М. Обушак // *Вісник Львів. ун-ту. Сер. хім.* – 2010. – Вип. 51. – С.252–255.
59. Li M. Discovery of 2-Aminothiazole Derivatives as Antitumor Agents / M. Li, Y.-J. Sim, S.-W. Ham // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 31, № 6. – P. 1463–1464.
60. Kim Y.H. Identification of KPNB1 as a Cellular Target of Aminothiazole Derivatives with Anticancer Activity / Kim Y.H., S. Ha, J. Kim, S.W. Ham // *ChemMedChem*. – 2016. – Vol. 11, № 13. – P. 1406–1409.
61. Choi M.J. Anti-cancer effects of a novel compound HS-113 on cell growth, apoptosis, and angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells. / M.J. Choi, K.H. Jung, D. Kim, H. Lee, H.M. Zheng, B.H. Park, S.W. Hong, et al. // *Cancer Lett.* – 2011. – Vol. 306, № 2. – P. 190–196.
62. Rumpf T. Selective Sirt2 inhibition by ligand-induced rearrangement of the active site / T. Rumpf, M. Schiedel, B. Karaman, C. Roessler, B.J. North, A. Lehotzky, J. Olah, et al. // *Nat. Commun.* – 2015. – № 6. – P. 6263.
63. Schiedel M. Aminothiazoles as potent and selective Sirt2 inhibitors – a structure-activity relationship study / M. Schiedel, T. Rumpf, B. Karaman, A. Lehotzky, J. Oláh, S. Gerhardt, J. Ovádi, et al. // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, № 4. – P. 1599–1612.

64. Schiedel M. Structure-Based Development of an Affinity Probe for Sirtuin 2 / M. Schiedel, T. Rumpf, B. Karaman, A. Lehotzky, S. Gerhardt, J. Ovádi, W. Sippl, et al. // *Angewandte Chemie – International Edition*. – 2016. – Vol. 55, № 6. – P. 2252–2256.
65. Edwards J.A. Discovery of a role for Hsp82 in *Histoplasma* virulence through a quantitative screen for macrophage lethality / J.A. Edwards, O. Zemska, C.A. Rappleye // *Infect Immun*. – 2011. – Vol. 79, № 8. – P. 3348–3357.
66. Radi M. Design and Synthesis of Thiadiazoles and Thiazoles Targeting the Bcr-Abl T315I Mutant: from Docking False Positives to ATP-Noncompetitive Inhibitors / M. Radi, E. Crespan, F. Falchi, V. Bernardo, S. Zanoli, F. Manetti, S. Schenone, et al. // *ChemMedChem*. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 1226–1231.
67. Alder C.M. Woolven Identification of a Novel and Selective Series of Itk Inhibitors via a Template-Hopping Strategy / C.M. Alder, M. Ambler, A.J. Campbell, A.C. Champigny, A.M. Deakin, J.D. Harling, C.A. Harris, et al. // *ACS Med. Chem. Lett*. – 2013. – Vol. 4, № 10. – P. 948–952.
68. Wang Y. The first synthetic agonists of FFA2: Discovery and SAR of phenylacetamides as allosteric modulators / Y. Wang, X. Jiao, F. Kayser, J. Liu, Z. Wang, M. Wanska, J. Greenberg, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 493–498.
69. Servi S. The synthesis and antimicrobial activity of some new methyl N-arylthiocarbamates, dimethyl N-aryldithiocarbonimidates and 2-arylamino-2-imidazolines / S. Servi, M. Genc, S. Gür, M. Koca // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 40, № 7. – P. 687–693.
70. Zimenkovskii B.S. Synthesis and antimicrobial activity of 2,4-dioxothiazolidine-5-acetic acid amides / B.S. Zimenkovskii, R.V. Kutsyk, R.B. Lesyk, V.S. Matyichuk, N.D. Obushak, T.I. Klyufinska // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2006. – Vol. 40, № 6. – P. 303–306.
71. Bhardwaj V. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal heteroaromatics / V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhimana, P. Sharma // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5, Iss. 20. – P. 15233–15266.



72. Matiychuk V.S. 3-aryl-2-chloropropanals in Hantzsch synthesis of pyrroles / V.S. Matiychuk, R.L. Martyak, N.D. Obushak, Yu.V. Ostapiuk, N.I. Pidlypnyi // *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*. – 2004. – Vol. 40, № 9. – P. 1218–1219.
73. Martyak R. The Hantzsch 4-benzylpyrrole derivatives synthesis and their reactions / R. Martyak, M. Obushak, V. Matiychuk, Yu. Ostapiuk, R. Voloshchuk // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Khim.* – 2005. – № 46. – P. 164–169.
74. Lei T. Visible Light Initiated Hantzsch Synthesis of 2,5-Diaryl-Substituted Pyrroles at Ambient Conditions / T. Lei, W.-Q. Liu, J. Li, M.-Y. Huang, B. Yang, Q.-Y. Meng, B. Chen, et al. // *Org Lett.* – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 2479–2482.
75. Estvez V. Three-Component Synthesis of Pyrrole Related Nitrogen Heterocycles by a Hantzsch-Type Process: Comparison between Conventional and High-Speed Vibration Milling Conditions / V. Estvez, V. Sridharan, S. Sabat, M. Villacampa, J.C. Menendez // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. 652–662.
76. Nieddu V. Synthesis and Antineoplastic Evaluation of Novel Unsymmetrical 1,3,4-Oxadiazoles / V. Nieddu, G. Pinna, I. Marchesi, L. Sanna, B. Asproni, G.A. Pinna, L. Bagella, G. Murineddu. // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59, № 23. – P. 10451–10469.
77. Ragusa G. Synthesis, pharmacological evaluation and docking studies of pyrrole structure-based CB2 receptor antagonists / G. Ragusa, M. Gomez-Canas, P. Morales, D.P. Hurst, F. Deligia, R. Pazos, G.A. Pinna, et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – № 101. – P. 651–667.
78. Murineddu G. Synthesis and Cytotoxic Activities of Pyrrole[2,3-d]pyridazin-4-one Derivatives / G. Murineddu, G. Cignarella, G. Chelucci, G. Loriga, G.A. Pinna // *Chem. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 50, № 6. – P. 754–759.
79. Sakurai M. Intermolecular trapping of vinyl nitrene equilibrated with azirine / M. Sakurai, K. Noguchi, K. Isomura, R. Tanaka, H. Taniguchi // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 33, № 2. – P. 519–522.

80. Zhao M.-N. Copper-Promoted Oxidative Coupling of Enamides and Alkynes for the Synthesis of Substituted Pyrroles / M.-N. Zhao, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang, Z.-H. Guan // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1839–1842.
81. Wollweber H.-J. 4-Alkylideneisoxazol-5-ones.Synthesis, Tautomerism, and Rearrangement to Pyrroles / H.-J. Wollweber, C. Wentrup // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, № 12. – P. 2041–2047.
82. Jiang M.-C. Manganese(III) Acetate Initiated Oxidative Free Radical Reactions between 2-Amino-1,4-naphthoquinones and  $\alpha$ -Dicarbonyl Compounds / M.-C. Jiang, C.-P. Chuang // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 17. – P. 5409–5412.
83. Chiba S. Synthesis of Polysubstituted N-H Pyrroles from Vinyl Azides and 1,3-Dicarbonyl Compounds / S. Chiba, Y.F. Wang, G. Lapointe, K. Narasaka // *Organic Letters.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 313–316.
84. Jianga Y. A catalyst-controlled selective synthesis of pyridines and pyrroles / Y. Jianga, C.-M. Park // *Chem. Sci.* – 2014. – Vol. 5, Iss. 6 – P. 2347–2351.
85. Tiwari D.K. Magnetically Recoverable Cu<sub>0</sub>/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Catalyzed Highly Regioselective Synthesis of 2,3,4-Trisubstituted Pyrroles From Unactivated Terminal Alkynes and Isocyanides / D.K. Tiwari, M. Phanindrudu, V.K. Aravilli, B. Sridhar, P.R. Likhara, D.K. Tiwari // *Chemical Communications.* – 2016. – Vol. 52, Iss. 25. – P. 4675–4678.
86. Fink B.E. New dual inhibitors of EGFR and HER2 protein tyrosine kinases / B.E. Fink, G.D. Vite, H. Mastalerz, J.F. Kadow, S.-H. Kim, K.J. Leavitt, K. Du, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2005. – Vol. 15, № 21. – P. 4774–4779.
87. Murai M. Atom-efficient synthesis of  $\alpha$ -alkylidene-N-furylimines via catalytic vinylcarbene-transfer reactions to carbonyl-ene-nitrile compounds / M. Murai, S. Yoshida, K. Miki, K. Ohe // *Chemical Communications (Cambridge United Kingdom).* – 2010. – Vol. 46, № 19. – P. 3366–3368.

88. Zhu R. Practical one-pot sequential procedure for the preparation of N-arylated 3,4-disubstituted pyrroles from alkenes / R. Zhu, L. Xing, Y. Liu, F. Deng, X. Wang, Y. Hu // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2008. – Vol. 693, № 26. – P. 3897–3901.
89. Zhang H. Design, synthesis and structure-activity relationships of azole acids as novel, potent dual PPAR  $\alpha/\gamma$  agonists / H. Zhang, D.E. Ryono, P. Devasthale, W. Wang, K. O'Malley, D. Farrelly, L. Gu, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 1451–1456.
90. Weng J. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles from Activated Alkynes and N-Propargylamines through Base-Catalyzed Cascade Reaction / J. Weng, Y. Chen, B. Yue, M. Xu, H. Jin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Vol. 2015, № 14. – P. 3164–3170.
91. Yoshida M. Synthesis of tetrasubstituted pyrroles by palladium-catalyzed cyclization of propargylic carbonates with  $\beta$ -enamino esters / M. Yoshida, C. Sugimura // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54, № 16. – P. 2082–2084.
92. Wu T. Synthesis of Indolizines via Palladium Catalyzed Annulation of Propargyl Carbonates and 2-(Pyridin-2-yl)acetonitrile Derivatives / T. Wu, M. Chen, Y. Yang // *Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 82, № 20. – P. 11304–11309.
93. Обушак Н.Д. Тетрахлоркупрат 1-нафтилдiazония – новый арилирующий реагент / Н.Д. Обушак, Н.И. Ганущак, М.Б. Ляхович // *Ж. орг. химии*. – 1991. – Т. 27, вып. 8. – С. 1757–1762.
94. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Элдерфилда. – М.: Изд-во иностр. лит., 1961. – Т. 5. – С. 395–583.
95. Кост А.А. Синтез конденсированных систем на основе реакций гетероциклических соединений, содержащих амидиновый фрагмент, с бифункциональными реагентами / А.А. Кост // *Химия гетероцикл. соед.* – 1980. – № 9. – С. 1200–1216.
96. Nevagi R.J. Biological and medicinal significance of 2-aminothiazoles / R.J. Nevagi // *Pharm. Let.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 134–150.

97. Das D. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry / D. Das, P. Sikdar, M. Bairagi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 109, № 15. – P. 89–98.
98. Girish Kumar Gupta. Thiazole: A privileged scaffold in drug discovery / Girish Kumar Gupta, Vinod Kumar // *Chemical Drug Design*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2016. – 297 p.
99. Chhabria M.T. Thiazole: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of its Derivatives / M.T. Chhabria, S. Patel, P. Modi, P.S. Brahmakshatriya // *Curr. Top Med. Chem.* – 2016. – Vol. 16, № 26. – P. 2841–2862.
100. Aejaaz Ahmed. A Review on Thiazole: Recent Developments and Biological Activities / Aejaaz Ahmed, Khurshid I Molvi, Sayyed Nazim, A.A. Shaikh // *Inventi Impact. Med Chem.* – 2015. – № 3. – P. 51–70.
101. Siddiqui N. Thiazoles: A Valuable Insight into the Recent Advances and Biological Activities / N. Siddiqui, M. Faiz Arshad, Waquar Ahsan, M. Shamsheer Alam // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research.* – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 136–143.
102. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
103. Фролов Д.А. 5-Аміно-2-арил-2Н-[1,2,3]тріазол-4-карбонові кислоти на основі арендіазонієвих солей / Д.А. Фролов, В.В. Горішній, В.С. Матійчук // *Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії*. М 351 (Полтава, 19-23 вересня 2016 р.) – Полтава: Полтавський національний педагогічний університет ім. В.Г. Короленка, 2016. – С. 267.
104. A.V. Thiazolides as Novel Antiviral Agents. 1. Inhibition of Hepatitis B Virus Replication / A.V. Stachulski, C. Pidathala, E.C. Row, R. Sharma, N.G. Berry, M. Iqbal, J. Bentley, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 54, № 12. – P. 4119–4132.
105. Inoue T. Synthesis and SAR study of new thiazole derivatives as vascular adhesion protein-1 (VAP-1) inhibitors for the treatment of diabetic macular

- edema / T. Inoue, M. Morita, T. Tojo, A. Nagashima, A. Moritomo, K. Imai, H. Miyake // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21, № 5. – P. 1219–1233.
106. Charles M.D. Discovery, Development, and SAR of Aminothiazoles as LIMK Inhibitors with Cellular Anti-Invasive Properties / M.D. Charles, J.L. Brookfield, T.C. Ekwuru, M. Stockley, J. Dunn, M. Riddick, T. Hammonds, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 58, № 20. – P. 8309–8313.
107. Kim K.S. Discovery of Aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2: Synthesis, X-ray Crystallographic Analysis, and Biological Activities / K.S. Kim, S.D. Kimball, R.N. Misra, D.B. Rawlins, J.T. Hunt, H.-Y. Xiao, S. Lu, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 45, № 18. – P. 3905–3927.
108. Misra R.N. N-(cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole inhibitors of cyclin-dependent kinase 2. N-[5-[[[5-(1,1-dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecarboxamide (BMS-387032), a highly efficacious and selective antitumor agent / R.N. Misra, H.Y. Xiao, K.S. Kim, S. Lu, W.C. Han, S.A. Barbosa, J.T. Hunt, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – Vol. 47, № 7. – P. 1719–1728.
109. Pemberton N. Discovery of Highly Isoform Selective Orally Bioavailable Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)- $\gamma$  Inhibitors / N. Pemberton, M. Mogemark, S. Arlbrandt, P. Bold, R.J. Cox, C. Gardelli, N.S. Holden, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 61, № 12. – P. 5435–5441.
110. Kim S.-H. Identification of 2-amino-5-(thioaryl)thiazoles as inhibitors of nerve growth factor receptor TrkA / S.H. Kim, J.S. Tokarski, K.J. Leavitt, B.E. Fink, M.E. Salvati, R. Moquin, M.T. Obermeier, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 634–639.
111. Thomas M. Discovery of 5-(arenethynyl) heteromonocyclic derivatives as potent inhibitors of BCR-ABL including the T315I gatekeeper mutant / M. Thomas, W.S. Huang, D. Wen, X. Zhu, Y. Wang, C.A. Metcalf, S. Liu, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – Vol. 21, № 12. – P. 3743–3748.

112. Hennessy E.J. Identification and Optimization of Benzimidazole Sulfonamides as Orally Bioavailable Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 Antagonists with in Vivo Activity / E.J. Hennessy, V. Oza, A. Adam, K. Byth, L. Castriotta, G. Grewal, G.A. Hamilton, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 58, № 17. – P. 7057–7075.
113. Butora G. 4-Amino-2-alkyl-butyramides as small molecule CCR2 antagonists with favorable pharmacokinetic properties / G. Butora, G.J. Morriello, S. Kothandaraman, D. Guiadeen, A. Pasternak, W.H. Parsons, M. MacCoss, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – Vol. 16, № 18. – P. 4715–4722.
114. Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 1997. – Vol. 23, № 1–3. – P. 3–25.
115. Veber D.F. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates / D.F. Veber, S.R. Jonson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, K.D. Kopple // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 45, № 12. – P. 2615–2623.
116. Fajkusova D. Anti-infective and herbicidal activity of N-substituted 2-aminobenzothiazoles / D. Fajkusova, M. Pesko, S. Keltosova, J. Guo, Z. Oktabec, M. Vejsova, P. Kollar, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20, № 24. – P. 7059–7068.
117. Alley M.C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A. Scudiero, A. Monks, M.L. Hursey, M.J. Czerwinski, D.L. Fine, B.J. Abbott // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48, № 3. – P. 589–601.
118. Scudiero D.A. 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, A. Monks, S. Tierney, T.H. Nofziger, M.J. Currens // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48, № 17. – P. 4827–4833.

119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Monks A. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, et al. // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1991. – Vol. 83, № 11. – P. 757–766.
124. Monks A. The NCI anti-cancer drug screen: A smart screen to identify effectors of novel targets / A. Monks, D.A. Scudiero, G.S. Johnson, K.D. Paull, E.A. Sausville // *Anti-Cancer Drug Design*. – 1997. – Vol. 12, № 7. – P. 533–541.
125. Shoemaker R.H. Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery / R.H. Shoemaker, D.A. Scudiero, G. Melillo, M.J. Currens, A.P. Monks, A.A. Rabow, D.G. Covell, et al. // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 229–246.
126. Rostom S.A. 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. Rostom // *Bioorg. Med. Chem*. – 2006. – Vol. 14, № 19. – P. 6475–6485.
127. Praveen A.S. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of a few novel thiazole derivatives / A.S. Praveen, H.S. Yathirajan, B. Narayana,

B.K. Sarojini // Medicinal Chemistry Research. – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 259–268.

128. Mo W. Synthesis and Biological Activity of Ethyl 4- Alkyl-2-(2-(substituted phenoxy)acetamido)thiazole-5-carboxylate / W. Mo, Y. Shi, J. He, B. Li, H. Peng, H. He // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2016. – Vol. 53, № 1. – P. 183–187.

129. Mohammed Y.H.E. The Novel 4-Phenyl-2-Phenoxyacetamide Thiazoles modulates the tumor hypoxia leading to the crackdown of neoangiogenesis and evoking the cell death / Y.H.E. Mohammed, V.H. Malojirao, P. Thirusangu, M. Al-Ghorbani, B.T. Prabhakar, S.A. Khanum // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – № 143. – P. 1826–1839.

130. Kamal A. Synthesis and biological evaluation of combretastatin-amidobenzothiazole conjugates as potential anticancer agents / A. Kamal, A. Mallareddy, M. Janaki Ramaiah, S.N. Pushpavalli, P. Suresh, C. Kishor, J.N. Murty, et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 56. – P. 166–178.

131. Prashanth T. Synthesis and evaluation of novel benzophenone-thiazole derivatives as potent VEGF-A inhibitors / T. Prashanth, P. Thirusangu, B.R. Vijay Avin, V. Lakshmi Ranganatha, B.T. Prabhakar, S.A. Khanum // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 87. – P. 274–283.

132. Deb P.K. Synthesis, anti-inflammatory evaluation, and docking studies of some new thiazole derivatives / P.K. Deb, R. Kaur, B. Chandrasekaran, M. Bala, D. Gill, V.R. Kaki, R.R. Akkinipalli, et al. // Medicinal Chemistry Research. – 2014. – Vol. 23, № 6. – P. 2780–2792.

133. Upadhyaya J.S. Potential local anesthetic agents. II: 2-(4-dimethyl-aminoanilinoacetylamino)- and 2-(2-pyrimidinylaminoacetylamino)-benzothiazoles / J.S. Upadhyaya // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1980. – Vol. 42, № 5. – P. 133–135.

134. Amir M. Synthesis of benzothiazole derivatives having acetamido and carbothioamido pharmacophore as anticonvulsant agents / M. Amir, S. Asif, I. Ali,



M.Z. Hassan // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – Vol. 21, № 9. – P. 2661–2670.

135. Mariappan G. Synthesis and antidiabetic evaluation of benzothiazole derivatives / G. Mariappan, P. Prabhat, L. Sutharson, J. Banerjee, U. Patangia, S. Nath // Journal of the Korean Chemical Society. – 2012. – Vol. 56, № 2. – P. 251–256.

136. Li H. Synthesis, antitumor activity and preliminary structure-activity relationship of 2-aminothiazole derivatives / H. Li, X. Wang, G. Duan, C. Xia, Y. Xiao, F. Li, Y. Ge, et al. // Chemical Research in Chinese Universities. – 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 929–937.

137. Bhausahab D.K. Synthesis and evaluation of antifungal activity of benzothiazole derivatives / Bhausahab, G.V. Madhukar, S.S. Balkrishna // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 112–124.

138. Ono M. N-methyl-2-dimethylaminoacetohydroxamic acid as a new reagent for the selective cleavage of active esters under neutral conditions / M. Ono, I. Itoh // Tetrahedron Lett. – 1989. – Vol. 30, № 2. – P. 207–210.

139. Cowper A.J. Preparation of some 1,2,3,4-tetrazoles / A.J. Cowper, R.R. Astik, K.A. Thaker // J. Indian Chem. Soc. – 1981. – Vol. 58, № 11. – P. 1087–1088.

140. Shmygarev V.I. Study of the products of iodocyclization of 4-allyl-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione / V.I. Shmygarev, D.G. Kim // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2004. – Vol. 40, № 8. – P. 1077–1081.

141. Duran M. Synthesis of 2-[4,5-dimethyl-1-(phenylamino)-1H-imidazol-2-ylthio]-N-(thiazole-2-yl)acetamide derivatives and their anticancer activities / M. Duran, S. Demirayak // Medicinal Chemistry Research. – 2013. – Vol. 22, № 9. – P. 4110–4124.

142. Gurdal E.E. Synthesis of some benzothiazole based piperazine-dithiocarbamate derivatives and evaluation of their anticancer activities / E.E. Gurdal, B. Turgutalp, H.O. Gulcan, T. Ercetin, M.F. Sahin, I. Durmaz, R.C.

Atalay, et al. // *Letters in Drug Design & Discovery*. – 2011. – Vol. 8, № 9. – P. 830–837.

143. Kamal A. Synthesis and biological evaluation of mercapto triazolo-benzothiadiazine linked aminobenzothiazoles as potential anticancer agents / A. Kamal, M.N. Khan, Y.V. Srikanth, S.V. Rajesh // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2009. – Vol. 73, № 6. – P. 687–693.

144. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.

144. Tomasić T. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery / T. Tomasić, L.P. Masic // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, № 13. – P. 1596–1629.

145. Kaminsky D. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. 1233–1252.

146. Kaminsky D. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 140. – P. 542–594.

147. Sharma P. Synthesis of 25,26,27-tris(Ethoxycarbonylmethoxy)-28-(substituted oxy-carbonylmethoxy) Calix-4-arene: First Example of Calix-imidazole/Benzimidazole Analog / P. Sharma, A. Kumar, A. Mandloi // *Synthetic Communications*. – 2003. – Vol. 33, № 3. – P. 373–380.

148. Sharma P. Synthesis Calix-Imidazole/Benzimidazole Analog / P. Sharma, A. Kumar, A. Mandloi // *Synthetic Communications*. – 2002. – Vol. 32, № 17. – P. 2619–2626.

149. Yarovenko V.N. Reactions of monothiooxamides with N-nucleophiles. Synthesis of 4,5-dihydroimidazole-2-carboxanilides / V.N. Yarovenko, S.A. Kosarev, I.V. Zavarzin, M.M. Krayushkin // *Russian Chemical Bulletin*. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 749–753.

150. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – Київ, 2001. – 527 с.
151. Atta-ur-Rahman, Choudhary M.I., Thomsen W.J. Bioassay Techniques for Drug Development. – CRC Press, 2001. – P. 88.
152. Kumar Y. Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles and Selenazoles as Potential Antifilarial and Antitumor Agents. 2. 2-Arylamido and 2-Alkylamido Derivatives of 2-Amino-4-(isothiocyanatomethyl)thiazoles and 2-Amino-4- (isothiocyanatomethyl) selenazole / Y. Kumar, R. Green, D.S. Wise, L.L. Wotring, L.B. Townsend // Journal of Medicinal Chemistry. – 1993. – Vol. 36, № 24. – P. 3849–3852.
153. Wang X. Synthesis and antifungal activity evaluation of new heterocycle containing amide derivatives / X. Wang, S. Gao, J. Yang, Y. Gao, L. Wang, X. Tang // Natural Product Research. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 682–688.
154. Cheuka P.M. Structure-activity relationship studies of antiplasmodial aminomethylthiazoles / P.M. Cheuka, D.G. Cabrera, T. Paquet, K. Chibale // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, № 22. – P. 5207–5211.
155. Mjambili F. Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazole derivatives as antimycobacterial and antiplasmodial agents / F. Mjambili, M. Njoroge, K. Naran, C. De Kock, P.J. Smith, V. Mizrahi, D. Warner, et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 560–564.
156. Jeankumar V.U. Development of 5-nitrothiazole derivatives: Identification of leads against both replicative and latent Mycobacterium tuberculosis / V.U. Jeankumar, M. Chandran, G. Samala, M. Alvala, P.V. Koushik, P. Yogeeswari, E.G. Salina, et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22, № 24. – P. 7414–7417.
157. Ohba M. Discovery and synthesis of heterocyclic carboxamide derivatives as potent antinorovirus agents / M. Ohba, T. Oka, T. Ando, S. Arahata, A. Ikegaya, H. Takagi, N. Ogo, et al. // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. – 2016. – Vol. 64, № 5. – P. 465–475.

158. Jung K.Y. Structure-activity relationships of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A<sub>3</sub> receptor antagonists / K.Y. Jung, S.K. Kim, Z.G. Gao, A.S. Gross, N. Melman, K.A. Jacobson, Y.C. Kim // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2004. – Vol. 12, № 3. – P. 613–623.
159. Tsui V. A new regulatory switch in a JAK protein kinase / V. Tsui, P. Gibbons, M. Ultsch, K. Mortara, C. Chang, W. Blair, R. Pulk R, et al. // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. – 2011. – Vol. 79, № 2. – P. 393–401.
160. Das J. 2-Aminothiazole as a Novel Kinase Inhibitor Template. Structure-Activity Relationship Studies toward the Discovery of N-(2-Chloro- 6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl)]-2-methyl-4-pyrimidinyl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide (Dasatinib, BMS-354825) as a Potent pan-Src Kinase Inhibitor / J. Das, P. Chen, D. Norris, R. Padmanabha, J. Lin, R.V. Moquin, Z. Shen, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49, № 23. – P. 6819–6832.
161. Wan Z.K. Probing acid replacements of thiophene PTP1B inhibitors / Z.K. Wan, B. Follows, S. Kirincich, D. Wilson, E. Binnun, W. Xu, D. Joseph-McCarthy, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – Vol. 17, № 10. – P. 2913–2920.
162. Zheng S. Discovery of a Series of Thiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Metastatic Cancer Cell Migration and Invasion / S. Zheng, Q. Zhong, Q. Jiang, M. Mottamal, Q. Zhang, N. Zhu, M.E. Burow, et al. // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 191–196.
163. Abbas S.E. Synthesis, antitumor and antibacterial activities of some novel tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives / S.E. Abbas, N.M. Abdel Gawad, R.F. George, Y.A. Akar // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 65. – P. 195–204.
164. Sović I. Exploring antiproliferative activity of heteroaromatic amides and their fused derivatives using 3D-QSAR, synthesis, and biological tests / I. Sović, M. Viskić, B. Bertoša, K. Ester, M. Kralj, M. Hranjec, G. Karminski-Zamola // *Monatshefte fuer Chemie*. – 2015. – Vol. 146, № 9. – P. 1503–1517.

165. Kohara T. Synthesis of thieno[2,3-b][1,5]benzoxazepine derivatives / T. Kohara, H. Tanaka, K. Kimura, H. Horiuchi, K. Seio, M. Arita, T. Fujimoto, et al. // J. Heterocycl. Chem. – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 163–171.
166. Ried W. Synthese von substituierten Benzo<b>thiophenen / W. Ried, G. Oremek, B. Ocakcioglu // Liebigs Ann. Chem. – 1980. – Vol. 1980, № 9. – P. 1424–1427.
167. Zhu W. Derivatives of benzothiadiazole-7-carboxylates: synthesis and biological activity / W. Zhu, Z. Zhao, Y. Xu // Monatsh Chem. – 2008. – Vol. 139, № 9. – P. 1067–1071.
168. Stanetty P. Synthesis of Pyrrolo[2,3-d][1,2,3]thiadiazole-6-carboxylates via the Hurd-Mori Reaction. Investigating the Effect of the N-Protecting Group on the Cyclization / P. Stanetty, M. Turner, M.D. Mihovilovic // Molecules. – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 367–375.
169. Liu F. Exploiting an Allosteric Binding Site of PRMT3 Yields Potent and Selective Inhibitors / F. Liu, F. Li, A. Ma, E. Dobrovetsky, A. Dong, C. Gao, I. Korboukh, et al. // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 2110–2124.
170. Chen T. Chemical Genetics Identify eIF2 $\alpha$  Kinase Heme Regulated Inhibitor as Anti-Cancer Target / T. Chen, D. Ozel, Y. Qiao, F. Harbinski, L. Chen, S. Denoyelle, X. He, et al. // Nat Chem Biol. – 2011. – Vol. 7, № 9. – P. 610–616.
171. Finiuk N.S. Antineoplastic activity of novel thiazole derivatives / N.S. Finiuk, V.P. Hreniuh, Yu.V. Ostapiuk, V.S. Matiychuk, D.A. Frolov, M.D. Obushak, R.S. Stoika, A. M. Babsky // Biopolymers and Cell. – 2017. – Vol. 33. – No. 2. – P. 135–146.
172. Остап'юк Ю.В. Синтез та протипухлинна активність 6-(H/Me)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів / Ю.В. Остап'юк, Д.А. Фролов, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 2 (42). – С. 19–25.
173. Фролов Д.А. Синтез та антимікробні властивості 5-(4-R-бензил)-2-тіазоліламідів 5-ариліденроданін-3-алканкарбонових кислот / Д.А. Фролов,

В.Я. Горішній, О.О. Бліндер, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2017. – №3 (43). – С.17–24.

174. Ostapiuk Y.V. Synthesis and antitumor activities of new N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl) acetamides / Y.V. Ostapiuk, D.A.Frolov, R.Y. Vasylyschyn, V.S. Matiychuk // Biopolymers and Cell. – 2018.– Vol.1. – P.59–71.

175. Горішній В.Я. Синтез та первинна оцінка протизапальної активності 1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-карбоксамідів / В.Я. Горішній, Д.А. Фролов, І.О. Нектегаєв, Ю.В. Остап'юк, В.С. Матійчук // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 2. – С. 5–10.

176. Fascio M.L. Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties / M.L. Fascio, M.I. Errea, N.B. D'Accorso // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 90. – P. 666–683.

177. Cole D.C. Discovery of N1-(6-chloroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-sulfonyl)tryptamine as a potent, selective, and orally active 5-HT<sub>6</sub> receptor agonist / D.C. Cole, J.R. Stock, W.J. Lennox, R.C. Bernotas, J.W. Ellingboe, S. Boikess, J. Coupet, et al. // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50, № 23. – P. 5535–5538.

178. Powers L.J. Effect of structural change on acute toxicity and antiinflammatory activity in a series of imidazothiazoles and thiazolobenzimidazoles / L.J. Powers, S.W. Fogt, Z.S. Ariyan, D.J. Rippin, R.D. Heilman, R.J. Matthews // J. Med. Chem. – 1981. – Vol. 24, № 5. – P. 604–609.

179. Shankerrao S. Synthesis and antimicrobial activity of some imidazothiazole derivatives of benzofuran / S. Shankerrao, Y.D. Bodke, S. Santoshkumar // Arabian Journal of Chemistry. – 2017. – Vol. 10, Suppl. 1. – P. S554-S558.

180. Andreani A. Synthesis and antitumor activity of guanylhyazones from 6-(2,4-dichloro-5-nitrophenyl)imidazo[2,1-b]thiazoles and 6-pyridylimidazo[2,1-b]thiazoles(1) / A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, et al. // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49, № 26. – P. 7897–7901.

181. Andreani A. Antitumor activity of new substituted 3-(5-imidazo[2,1-b]thiazolylmethylene)-2-indolinones and 3-(5-imidazo[2,1-

- b]thiadiazolylmethylene)-2-indolinones: selectivity against colon tumor cells and effect on cell cycle-related events / A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, et al. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 23. – P. 7508–7513.
182. Andreani A. Antitumor Activity of New Substituted 3-(5-Imidazo[2,1-b]thiazolylmethylene)-2-indolinones and Study of Their Effect on the Cell Cycle / A. Andreani, M. Granaola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, V. Garaliene, et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 17. – P. 5604–5607.
183. Kamal A. The design and development of imidazothiazole-chalcone derivatives as potential anticancer drugs / A. Kamal, M. Kashi Reddy, A. Viswanath // *Expert Opin Drug Discov.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 289–304.
184. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфильд. – М.: Изд. иностр. лит., 1953. – Т. 1.
185. Терентьев А.П. Методы синтеза пирролов / А.П. Терентьев, Л.А. Яновская // *Успехи химии.* – 1954. – Т. 23, № 6. – С. 697–736.
186. Patterson J.M. Recent synthetic methods for pyrroles and pyrrolenines (2H- or 3Hpyrroles) / J.M. Patterson // *Synthesis.* – 1976. – № 5. – P. 281–304.
187. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М.: Мир, 1996. – 464 с.
188. Sobenina L.N. Synthesis of pyrroles from aliphatic compounds / L.N. Sobenina, A.I. Mikhaleva, B.A. Trofimov // *Russ. Chem. Rev.* – 1989. – Vol. 58, № 2. – P. 163–180.
189. Roomi M.W. The Hantzsch pyrrole synthesis / M.W. Roomi, S.F. MacDonald // *Canad. J. Chem.* – 1970. – Vol. 48. – P. 1689–1697.
190. Wang Liang Facile and green synthesis of Hantzsch derivatives in deep eutectic solvent / Liang Wang, Ming-Yang He // *Green Processing and Synthesis* – 2014. – Vol. 3. – Issue 6. – P. 457–461
191. Evans C.G. Enantioselective Organocatalytic Hantzsch Synthesis of Polyhydroquinolines / Christopher G. Evans, Jason E. Gestwicki // *Org. Lett.* 2009, Vol. 11. – Issue 14. – P. 2957–2959

192. Matiychuk V.S. 3-Aryl-2-chloropropanals in hantzsch synthesis of pyrroles / V.S. Matiychuk, R.L. Martyak, N.D. Obushak, Yu.V. Ostapiuk, N.I. Pidlypnyi // Chem. Heterocycl. Compd. – 2004. – Vol. 40, № 9. – P. 1218–1219.
193. Мартяк Р. The Hantzsch 4- benzylpyrrole derivatives synthesis and their reactions / Р. Мартяк, М. Обушак, В. Матійчук, Ю. Остап'юк, Р. Волощук // Вісник Львів. Унів. Сер. Хім. – 2005. – Вип. 46. – С. 164–169.
194. Pokhodylo N.T. (Arylsulfonyl)acetones and -acetonitriles: new activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // Synthesis. – 2009. – № 14. – P. 2321–2323.
195. Albrecht Ł. An Organocatalytic Approach to 2-Hydroxyalkyl- and 2-Aminoalkyl Furanes / Ł. Albrecht, L.K. Ransborg, B. Gschwend, K.A. Jørgensen // J. Am. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 132, № 50. – P. 17886–17893.
196. Calter M.A. Catalytic, Asymmetric, Interrupted Feist–Bénary Reactions of  $\alpha$ -Tosyloxyacetophenones / M.A. Calter, A. Korotkov // Org. Lett. – 2011. – Vol. 13, № 23. – P. 6328–6330.
197. Calter M.A. Catalytic, Asymmetric, Aldol/O-Conjugate Addition Sequence for the Construction of Highly Substituted Furanoids / M.A. Calter, A. Korotkov // Org. Lett. – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 1385–1388.
198. Calter M.A. Catalytic, Asymmetric, “Interrupted” Feist–Bénary Reactions / M.A. Calter, R.M. Phillips, C. Flaschenriem // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, № 42. – P. 14566–14567.
199. Мартяк Р. Синтез та протипухлинна активність похідних 4-бензилпіролу / Р. Мартяк, Д. Фролов, В. Матійчук, М. Обушак // Вісник Львівського університету. Серія хімічна.–2018. – Випуск 59. Ч.2.– С.276–285.
200. Matiiichuk V.S. Selective Formation of Products of Interrupted Feist-Benary Reaction under the Conditions of Hantzsch Pyrrole Synthesis / V.S. Matiiichuk, D.A. Frolov, N.T. Pokhodylo, V.V. Pavlyuk, M.D. Obushak // Russ. J. Org. Chem.– 2018. – Vol. 54, No. 5. – P. 799–801.