

УДК 615.012.1:547.789/.793

Д.Я. Гаврилюк¹, Б.С. Зіменковський¹, О.М. Роман¹, Філіп Грельйє², Р.Б. Лесик¹СИНТЕЗ ТА АНТИТРИПАНОСОМНА АКТИВНІСТЬ
ПІРАЗОЛО-ТІАЗОЛІДИНОНІВЛьвівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,

м. Львів, Україна

Національний музей природничої історії²,

м. Париж, Франція

e-mail: roman.lesyk@gmail.com

Резюме: На основі реакції [2+3]-циклоконденсації (1,3-діарил-1Н-піразол-4-ілметилен)тіосемікарбазонів з різними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ одержано групу нових піразоло-тіазолідинонів. Скринінг антитрипаносомної активності *in vitro* на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* дозволив ідентифікувати три сполуки-хіти (6.2-6.4) із трипаноцидним ефектом в мікромольних концентраціях (IC_{50} =3,57–7,34 мкМ) та встановити деякі критерії для реалізації біологічної дії в контексті «структура-активність».

Ключові слова: 4-тіазолідинони, піразоли, [2+3]-циклоконденсація, антитрипаносомна активність.

Вступ. Пошук нових хіміотерапевтичних агентів на основі «привілейованих» гетероциклів, зокрема тіазолідинону^{2,3} та діазолів⁴ є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної фармацевтичної та медичної хімії. Ефективне поєднання зазначених фрагментів в контексті «гібрид-фармакофорного» підходу дозволило нам ідентифікувати перспективні протипухлинні¹⁴⁻¹⁷ та противірусні^{9,11} сполуки-хіти. Водночас, тіазолідинону та діазольну «матриці» розглядають як біоізостери (*bioisostere*) арилдіетіосемікарбазонів¹², що належать до відомого класу антипротозойних агентів⁵. А.С.Л. Leite зі співавторами дослідили активність арил-4-оксотіазолілгідразонів щодо *Trypanosoma cruzi* та ідентифікували сполуку-лідера **I**, з високими показниками трипаноцидної дії (IC_{50} (Yштам)=0,3 мкМ) та співмірними з активністю препаратів-порівняння – ніфуртімоксом та бензнідазолом¹². Серед 2-гідразоліл-4-тіазолідинон-5-карбонових кислот виявлено сполуку **II** з ефективним інгібуванням крузипайн-протеази (*cruzipain protease*) у концентрації 37 мкМ¹³. Біологічний скринінг похідних 2-гідразоно-4-тіазолідинону з 4-діалкіл-амінобіцикло[2.2.2]октановим фрагментом **III** дозволив встановити помірну ефективність щодо *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC_{50} >6,12 мкМ)⁸. Водночас, серед похідних піразоліну ідентифіковано ряд сполук **IV** як по-

тенційних інгібіторів трипаносомного цистеїн-протеазкрузайну (*trypanosomal cysteine protease cruzain*) в субмікромольних концентраціях (IC_{50} від 0,04 до 0,23 мкМ)¹⁰.

Слід відзначити, що пошук нових антитрипаносомних агентів серед тіазолідинондіазолів є перспективним напрямком даної тематики, оскільки таке поєднання дозволило виділити сполуку **V** з найвищим ефективним інгібуванням *Trypanosoma brucei rhodesiense* (IC_{50} =12 мкг/мл)⁶. У результаті наших попередніх досліджень ідентифіковано сполуку-хіт з групи піразолінтіазолідинонів **VI** з виразним впливом на *Trypanosoma brucei brucei* (IC_{50} =3.01 мкг/мл)¹, а також встановлено групову ефективність 5-піразолінзаміщених 4-тіазолідинонів **VII** в експериментах *in vitro* проти *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense* з відповідними діапазонами активності – IC_{50} (Tbb) = 5,43-13,87 мкМ та IC_{50} (Tbg) = 2,53-6,66 мкМ⁹. Тому поєднання тіазолідинового та діазольного фрагментів в одній молекулі зі збереженням гідразонної лінкерної групи є обґрунтованим напрямком пошуку нових антитрипаносомних засобів (рис. 1).

Мета дослідження. Здійснити синтез нових 2-[(1,3-діарил-1Н-піразол-4-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-онів та провести дослідження їх антитрипаносомної активності *in vitro*.

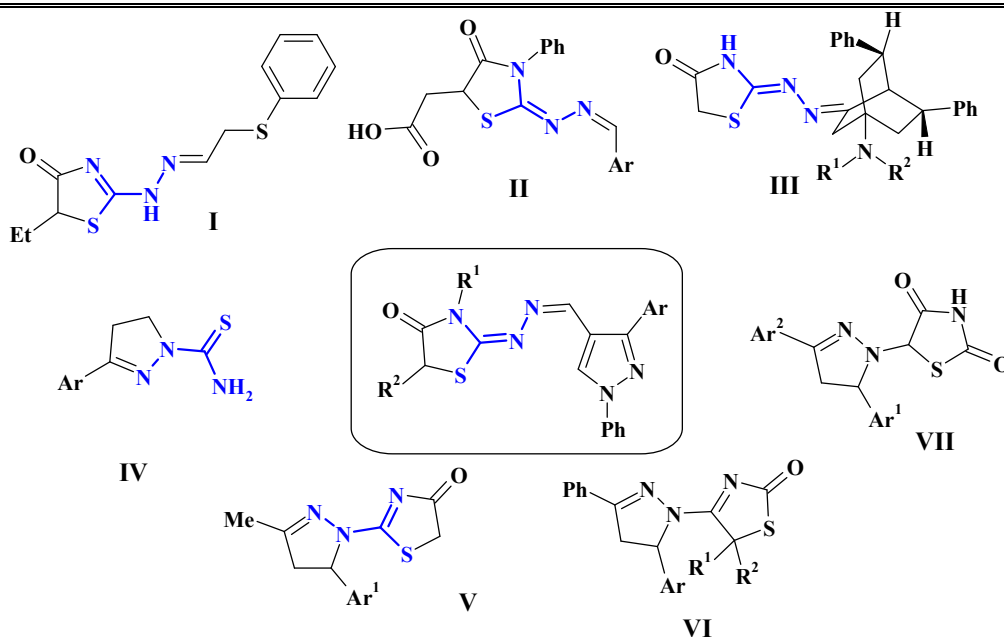


Рис 1. Обґрунтування синтезу потенційних антитрипаносомних агентів з групи піразоло-тіазолідинонів

Матеріали та методи дослідження. Синтетичні дослідження проведені з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структура і склад ключових синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, спектроскопією ПМР. Вивчення антипротозойної активності сполук проводилося в Національному музеї природничої історії (Франція) під керівництвом професора Філіпа Грельє (*Philippe Grellier*). *In vitro* дослідження протитрипаносомної активності полягали у визначенні інгібуючої концентрації IC_{50} сполук на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG)⁷. Експеримент проводився на 96-лункових мікропластинах з культивальним середовищем та відповідним штамом паразита в концентрації 10^5 клітин/мл для серії двократних розведень досліджуваних сполук від 10 мкг/мл до 4,88 нг/мл. За негативний контроль обрано лунки з розчином ДМСО, середовищем та клітинами паразитів. Пластини інкубувалися при 37°C в атмосфері 5% CO_2 протягом 24 год. з наступним додаванням 20 мкл барвника *Alamar Blue*. Після 4-годинного інкубування вимірювали флуоресценцію. Відсотки росту паразитів визначалися за рівнем флуоресценції барвника *Alamar Blue*, а IC_{50} – за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук.

Результати дослідження та їх обговорення. Для реалізації синтетичних досліджень вихідними реагентами обрано фенолігдразин та ацетофенони, що в спиртовому середовищі легко утворюють відповідні гідразони

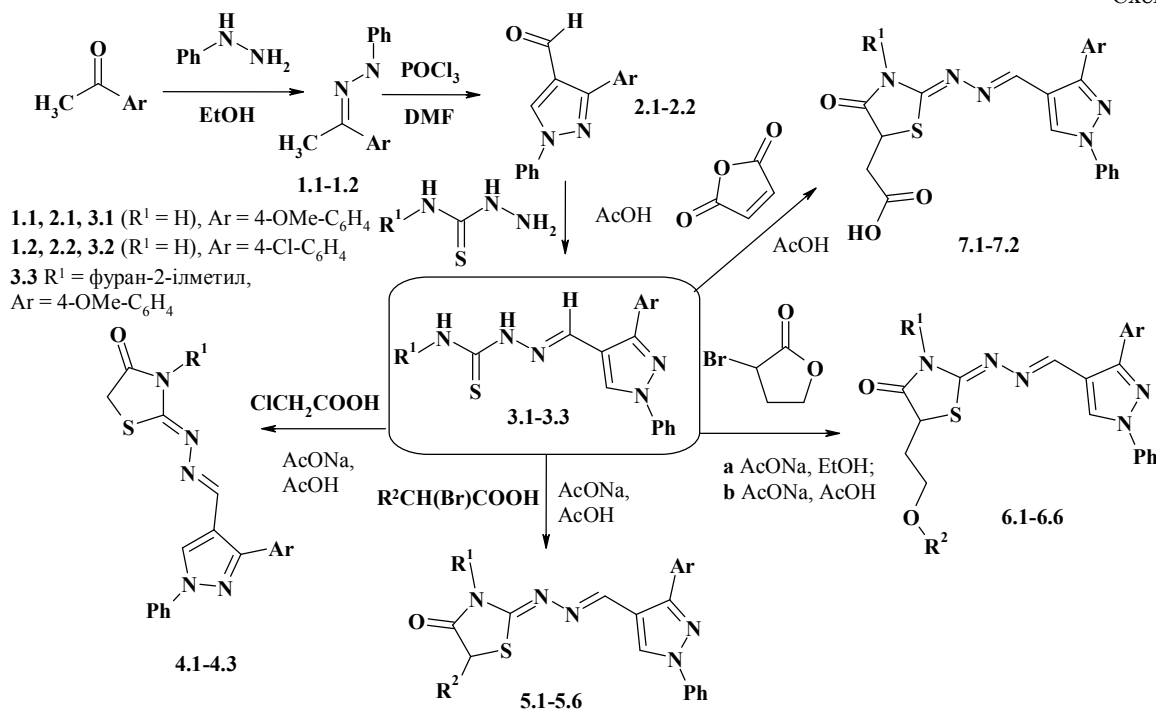
1.1-1.2. При наступній модифікації сполук 1.1-1.2 в умовах реакції формілювання із задовільними виходами одержано піразоліл-4-карбальдегіди 2.1-2.2 як проміжні реагенти для синтезу тіосемікарбозонів 3.1-3.3. Синтез цільових піразоло-тіазолідинонів 4.1-7.2 здійснено на основі реакції [2+3]-циклоконденсації (1,3-діарил-1*H*-піразол-4-ілметилена) тіосемікарбозонів 3.1-3.3 з різними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$, а саме, α -галогенокарбоновими кислотами (сполуки 4.1-5.6), α -бромо- γ -бутиролактоном (6.1-6.6) та малеїновим ангідридом (7.1-7.2), згідно схеми 1. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. Для одержаних 2-[(1,3-діарил-1*H*-піразол-4-ілметилена)-гідразон]-тіазолідин-4-онів спостерігається характерний субспектр аліфатичних протонів в 5 положенні тіазолідинового циклу в області сильного магнітного поля, які резонують у вигляді: синглету CH -групи (4.1-4.3); дублету та квартету CH_2CH фрагменту (5.1, 5.2, 5.5); триплету та трьох мультиплетів C_2H_5CH фрагменту (5.3, 5.4, 5.6); п'яти мультиплетів (або широких синглетів) $HO(CH_2)_2CH$ фрагменту (6.1, 6.3, 6.5) та АМХ-системи фрагменту CH_2CH (7.1-7.2), кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів. Протони метиленової групи фрагменту $NHCH_2$ (4.3, 5.5, 5.6, 6.5, 6.6) утворюють синглет в області 4,91-4,94 м.ч., а протон метиліденової групи $=CH$ – синглет при 8,41-8,49 м.ч.

Вивчення антитрипаносомної активності синтезованих сполук (крім 6.1, 7.1 та

7.2) проводили на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG). Як показник активності встановлено значення інгібуючої концентра-

ції IC_{50} речовин за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук.

Схема 1.



Одержані результати (табл. 1) дозволили ідентифікувати три сполуки-хіти (6.2-6.4), що володіли ефективним трипаноцидним ефек-

том в мікромолярних концентраціях ($IC_{50} = 3,57\text{-}7,34 \text{ мкМ}$) та встановити ряд цікавих закономірностей в контексті SAR-аналізу.

Таблиця 1. Антитрипаносомна активність синтезованих пріазоло-тіазолідинонів

Сполука	R^1	R^2	Ar	% інгібування			IC_{50} мкМ ¹	SD IC_{50} ²
				50 мкг/мл	10 мкг/мл	1 мкг/мл		
4.1	H	—	4-OMe-C ₆ H ₄	94,7	89,5	13,0	18,39	18,14
4.2	H	—	4-Cl-C ₆ H ₄	39,6	30,5	17,2	>126,30	—
4.3	фуран-2-ілметил	—	4-OMe-C ₆ H ₄	-23,7	16,8	18,6	>106,04	—
5.1	H	CH ₃	4-OMe-C ₆ H ₄	42,2	38,3	22,0	>123,31	—
5.2	H	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	18,6	25,0	20,2	>121,98	—
5.3	H	C ₂ H ₅	4-OMe-C ₆ H ₄	98,2	75,4	17,4	23,60	3,10
5.4	H	C ₂ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	10,1	10,3	19,7	>117,94	—
5.5	фуран-2-ілметил	CH ₃	4-OMe-C ₆ H ₄	-10,5	15,6	24,6	>102,97	—
5.6	фуран-2-ілметил	C ₂ H ₅	4-OMe-C ₆ H ₄	81,5	32,6	33,1	54,84	11,21
6.1 ³	H	OH	4-OMe-C ₆ H ₄	нд	нд	нд	нд	нд
6.2	H	CH ₃ COO	4-OMe-C ₆ H ₄	94,5	89,2	49,6	3,57	0,29
6.3	H	OH	4-Cl-C ₆ H ₄	91,8	90,8	51,7	5,80	0,98
6.4	H	CH ₃ COO	4-Cl-C ₆ H ₄	89,6	85,3	49,5	7,34	0,93
6.5	фуран-2-ілметил	OH	4-OMe-C ₆ H ₄	-35,8	-53,0	-1,7	>96,98	—
6.6	фуран-2-ілметил	CH ₃ COO	4-OMe-C ₆ H ₄	23,1	-27,1	13,1	>89,66	—
7.1 ³	H	—	4-OMe-C ₆ H ₄	нд	нд	нд	нд	нд
7.2 ³	H	—	4-Cl-C ₆ H ₄	нд	нд	нд	нд	нд
Пента-мідин							0,0053	0,0009

Примітка:

¹ IC_{50} – середнє значення інгібуючої концентрації для трьох незалежних дослідів;

²SD – стандартне відхилення;

³нд – сполука не досліджувалась.

Аналіз впливу будови синтезованих сполук на прояв антитрипаносомної активності здійснено в трьох напрямках: (1) природа замісника в *N*3-положенні тiazолідинового циклу;

(2) функціоналізація *C*5-положення тiazолідинового фрагменту та (3) заміна ОМе групи ароматичного фрагменту в 3 положенні піразольного циклу на атом Хлору (рис. 2).

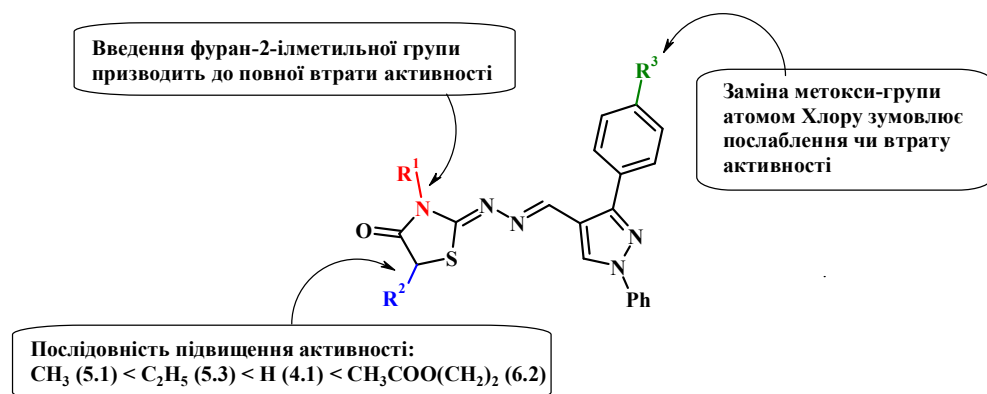


Рис. 2. SAR-аналіз піразоло-тіазолідинонів

Встановлено, що функціоналізація всіх вище вказаних фрагментів в молекулі досліджуваних піразоло-тіазолідинонів має значний вплив на реалізацію антитрипаносомної дії. Адже введення фуран-2-ілметильного фрагменту в *N*3-положення тiazолідинового циклу призводить до повної втрати активності (4.3, 5.5, 5.6, 6.5, 6.6) на фоні *N*3-незаміщених похідних. Аналогічну картину спостерігаємо для синтезованих сполук з 4-Cl- C_6H_4 фрагментом в 3 положенні піразольного циклу (крім 6.3 та 6.4) на прикладі сполук 4.2 та 5.4 в порівнянні з біоізомерами 4.1 та 5.3, відповідно. Слід відзначити, що для підсилення антитрипаносомної дії вирішальною є будова *C*5-замісника (R^2) в тiazолідиновому циклі. Порівнюючи активність сполук 4.1, 5.1, 5.3 та 6.2 ($\text{R}^1=\text{H}$, $\text{Ar}=4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$), встановлено наступну послідовність впливу алкільного замісника на реалізацію активності: CH_3 (5.1 – неактивна) < C_2H_5 (5.3 – $\text{IC}_{50} = 23,60 \text{ мкМ}$) < H (4.1 – $\text{IC}_{50} = 18,39 \text{ мкМ}$) < $\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_2$ (6.2 – $\text{IC}_{50} = 3,57 \text{ мкМ}$). Загалом, оптимальними особливостями структури потенційних антитрипаносомних піразоло-тіазолідинонів є незаміщене *N*3-положення тiazолідинового циклу та наявність 2-гідрокси(ацетокси)етильного фрагменту в 5 положенні тiazолідинону (табл. 1), про що свідчать показники сполук 6.2-6.4.

Загалом антитрипаносомна активність досліджуваних сполук-хітів 6.2-6.4 є співмірною чи вищою в порівнянні з дією структурно споріднених піразолін-тіазолідинонів, описаних раніше^{1,9}. Тобто поєднання 4-тіазолідинового та 1,3-діарилпіразольного циклів є оправданим напрямком пошуку нових антитрипаносомних агентів.

Експериментальна хімічна частина.

Спектри ПМР вимірювались на приладі «Varian Gemini 400 MHz», розчинник DMSO- D_6 , стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуванню ($\pm 0,3\%$).

Загальна методика синтезу 1,3-діарил-1*H*-піразол-4-ілметилентіосемікарбазонів (3.1-3.3). Суміш 0,05 моль піразолкарбальдегіду 2.1 чи 2.2 та 0,05 моль відповідного тіосемікарбазида в 50 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 30-40 хв. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти.

Загальна методика синтезу 2-[[3-(4-*R*-феніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-ілметилентіосемікарбазида]-тіазолідин-4-онів (4.1-4.3 та 5.1-5.6). Суміш 0,005 моль сполуки 3.1-3.3, 0,0055 моль відповідної α -галогенокарбонової кислоти та 0,005 моль ацетату натрію в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 2-3 год. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 4.1. Вихід 83%. Т.топл. 215-217°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,82с (3H, OCH₃), 3,91с (2H, CH₂, тiazолідин), 7,06д (2H, аром, $J=8,7 \text{ Гц}$), 7,38т (1H, аром, $J=7,3 \text{ Гц}$), 7,55т (2H, аром, $J=8,1 \text{ Гц}$), 7,82д (2H, аром, $J=8,7 \text{ Гц}$), 7,97д (2H, аром, $J=7,9 \text{ Гц}$), 8,41с (1H, =CH), 8,92с (1H, CH, піразол), 11,89мс (1H, NH).

Сполука 4.2. Вихід 78%. Т.топл. 262-264°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,79с (2H, CH₂, тiazолідин), 7,35т (1H, аром, $J=6,9 \text{ Гц}$), 7,46-7,53м (4H,

аром), 7,90-7,94м (4Н, аром), 8,44с (1Н, =CH), 8,74с (1Н, СН, піразол), NH - дейтерообмін.

Сполука 4.3. Вихід 72%. Т.топл. 224-226°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3,86с (3Н, OCH_3), 3,92с (3Н, CH_2 , тіазолідин), 4,93с (2Н, N- CH_2), 6,35шс (2Н, фуран), 7,01д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,34т (1Н, аром, $J=7,3$ Гц), 7,44шс (1Н, фуран), 7,51т (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 7,76д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,92д (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 8,47с (1Н, =CH), 8,73с (1Н, СН, піразол).

Сполука 5.1. Вихід 86%. Т.топл. 234-235°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,58д (3Н, CH_3 , $J=7,0$ Гц), 3,85с (3Н, OCH_3), 4,06кв (1Н, СН, тіазолідин, $J=7,0$ Гц), 7,00д (2Н, аром, $J=8,4$ Гц), 7,32т (1Н, аром, $J=7,0$ Гц), 7,50т (2Н, аром, $J=7,7$ Гц), 7,74д (2Н, аром, $J=8,4$ Гц), 7,91д (2Н, аром, $J=7,9$ Гц), 8,40с (1Н, =CH), 8,67с (1Н, СН, піразол), NH - дейтерообмін.

Сполука 5.2. Вихід 80%. Т.топл. 286-288°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,58д (3Н, CH_3 , $J=7,1$ Гц), 4,07кв (1Н, СН, тіазолідин, $J=7,1$ Гц), 7,35т (1Н, аром, $J=7,2$ Гц), 7,46-7,53м (4Н, аром), 7,91д (4Н, аром, $J=8,2$ Гц), 8,43с (1Н, =CH), 8,75с (1Н, СН, піразол), NH - дейтерообмін.

Сполука 5.3. Вихід 76%. Т.топл. 220-222°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,98г (3Н, CH_3 , $J=7,3$ Гц), 1,76-1,86м, 1,96-2,05м (2Н, CH_3 - CH_2), 3,82с (3Н, OCH_3), 4,21-4,25м (1Н, СН, тіазолідин), 7,06д (2Н, аром, $J=8,7$ Гц), 7,36т (1Н, аром, $J=7,2$ Гц), 7,53т (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 7,89д (2Н, аром, $J=8,7$ Гц), 7,97д (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 8,42с (1Н, =CH), 8,90с (1Н, СН, піразол), 11,83шс (1Н, NH).

Сполука 5.4. Вихід 81%. Т.топл. 270-272°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,97г (3Н, CH_3 , $J=7,2$ Гц), 1,76-1,86м, 1,97-2,05м (2Н, CH_3 - CH_2), 4,22-4,26м (1Н, СН, тіазолідин), 7,39т (1Н, аром, $J=7,1$ Гц), 7,54-7,59м (4Н, аром), 7,93-7,99м (4Н, аром), 8,45с (1Н, =CH), 8,98с (1Н, СН, піразол), 11,92шс (1Н, NH).

Сполука 5.5. Вихід 75%. Т.топл. 210-212°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,61д (3Н, CH_3 , $J=7,1$ Гц), 3,86с (3Н, OCH_3), 4,22кв (1Н, СН, тіазолідин, $J=7,1$ Гц), 4,93с (2Н, N- CH_2), 6,34шс (2Н, фуран), 7,01д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,33т (1Н, аром, $J=7,1$ Гц), 7,44шс (1Н, фуран), 7,50т (2Н, аром, $J=7,8$ Гц), 7,75д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,91д (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 8,46с (1Н, =CH), 8,71с (1Н, СН, піразол).

Сполука 5.6. Вихід 85%. Т.топл. 214-216°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,03г (3Н, CH_3 , $J=6,9$ Гц), 1,86-1,93м, 2,05-2,11м (2Н, CH_3 - CH_2), 3,86с (3Н, OCH_3), 4,18-4,22м (1Н, СН, тіазолідин), 4,94с (2Н, N- CH_2), 6,33шс (2Н, фуран), 7,02д (2Н, аром, $J=8,4$ Гц), 7,36т (1Н, аром, $J=6,8$ Гц), 7,43шс (1Н, фуран), 7,50т (2Н, аром, $J=7,7$ Гц), 7,75д (2Н, аром, $J=8,4$ Гц), 7,92д (2Н, аром,

$J=7,7$ Гц), 8,47с (1Н, =CH), 8,72с (1Н, СН, піразол).

Загальна методика синтезу 2-[N'(1,3-діарил-1Н-піразол-4-ілметиле)-гідразино]-5-(2-гідроксиетил)-тіазолідин-4-онів (6.1, 6.3, 6.5) та 2-[N'(1,3-діарил-1Н-піразол-4-ілметиле)-гідразино]-5-(2-ацетоксиетил)-тіазолідин-4-онів (6.2, 6.4, 6.6)

Суміш 0,005 моль сполуки 3.1-3.3, 0,0055 моль α -бромо- γ -бутиролактону та 0,005 моль ацетату натрію в 25 мл етанолу (6.1, 6.3, 6.5) чи 15 мл оцтової кислоти (6.2, 6.4, 6.6) нагрівають протягом 3 год. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 6.1. Вихід 68%. Т.топл. 220-222°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,84шс, 2,30шс (2Н, CH_2CH), 3,58-3,66м (2Н, OCH_2), 3,84с (3Н, OCH_3), 4,14шс (1Н, СН, тіазолідин), 4,68шс (1Н, OH), 7,01д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,33т (1Н, аром, $J=7,2$ Гц), 7,49т (2Н, аром, $J=7,8$ Гц), 7,75д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,94д (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 8,39с (1Н, =CH), 8,75с (1Н, СН, піразол), 11,73шс (1Н, NH).

Сполука 6.2. Вихід 73%. Т.топл. 200-202°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,03с (3Н, CH_3CO), 2,13шс, 2,36шс (2Н, CH_2CH), 3,85с (3Н, OCH_3), 4,19-4,24м (3Н, COCH_2 , СН, тіазолідин), 7,01д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,33т (1Н, аром, $J=7,0$ Гц), 7,50т (2Н, аром, $J=7,8$ Гц), 7,75д (2Н, аром, $J=8,5$ Гц), 7,94д (2Н, аром, $J=8,0$ Гц), 8,40с (1Н, =CH), 8,76с (1Н, СН, піразол), 11,84шс (1Н, NH).

Сполука 6.3. Вихід 69%. Т.топл. 250-252°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,84шс, 2,28шс (2Н, CH_2CH), 3,58-3,65м (2Н, OCH_2), 4,14шс (1Н, СН, тіазолідин), 4,68шс (1Н, OH), 7,35т (1Н, аром, $J=6,9$ Гц), 7,47-7,53м (4Н, аром), 7,89-7,95м (4Н, аром), 8,41с (1Н, =CH), 8,82с (1Н, СН, піразол), NH - дейтерообмін.

Сполука 6.4. Вихід 75%. Т.топл. 228-230°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,84шс, 2,14шс (2Н, CH_2CH), 2,03с (3Н, CH_3CO), 4,18-4,23м (3Н, COCH_2 , СН, тіазолідин), 7,35шс (1Н, аром), 7,47-7,53м (4Н, аром), 7,89-7,95м (4Н, аром), 8,43с (1Н, =CH), 8,83с (1Н, СН, піразол), 11,85шс (1Н, NH).

Сполука 6.5. Вихід 81%. Т.топл. 228-230°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,83-1,91м, 2,22-2,32м (2Н, CH_2CH), 3,53-3,54м (2Н, OCH_2), 3,83с (3Н, OCH_3), 4,34-4,38м (1Н, СН, тіазолідин), 4,83т (1Н, OH, $J=5,0$ Гц), 4,91с (2Н, N- CH_2), 6,37-6,41м (2Н, фуран), 7,07д (2Н, аром, $J=8,6$ Гц), 7,39т (1Н, аром, $J=7,5$ Гц), 7,53-7,59м (3Н, аром, фуран), 7,84д (2Н, аром, $J=8,6$ Гц),

7,97д (2Н, аром, $J = 7,9$ Гц), 8,49с (1Н, =CH), 8,95с (1Н, СН, піразол).

Сполука 6.6. Вихід 85%. Т.топл. 182-184°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,97с (3Н, CH_3CO), 2,11-2,18м, 2,34-2,42м (2Н, CH_2CH), 3,83с (3Н, OCH_3), 4,12-4,26м (2Н, OCH_2), 4,44-4,49м (1Н, СН, тiazолідин), 4,92с (2Н, N- CH_2), 6,38-6,40м (2Н, фуран), 7,08д (2Н, аром, $J=8,6$ Гц), 7,39т (1Н, аром, $J=7,8$ Гц), 7,53-7,59м (3Н, аром, фуран), 7,84д (2Н, аром, $J=8,6$ Гц), 7,97д (2Н, аром, $J=7,8$ Гц), 8,50с (1Н, =CH), 8,97с (1Н, СН, піразол).

Загальна методика синтезу {2-[(1,3-діарил-1Н-піразол-4-ілметиле)-гідразоно]-4-оксотiazолідин-5-іл}-оцтових кислот (7.1, 7.2)

Суміш 0,005 моль сполуки 3.1-3.2, 0,0055 моль та малеїнового ангідриду в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 3 год. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який

утворився, відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 7.1. Вихід 84%. Т.топл. 240-242°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,78дд (1Н, CH_2CH , $J=17,1$, 9,2 Гц), 3,06дд (1Н, CH_2CH , $J=17,1$, 2,5 Гц), 3,85с (3Н, OCH_3), 4,25дд (1Н, CH_2CH , $J=9,2$, 2,5 Гц), 7,00д (2Н, аром, $J=8,4$ Гц), 7,32т (1Н, аром, $J=6,9$ Гц), 7,49т (2Н, аром, $J=7,6$ Гц), 7,73д (2Н, аром, $J=8,4$ Гц), 7,94д (2Н, аром, $J=7,6$ Гц), 8,39с (1Н, =CH), 8,77с (1Н, СН, піразол), NH, COOH - дейтерообмін.

Сполука 7.2. Вихід 80%. Т.топл. 248-250°C. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,81дд (1Н, CH_2CH , $J=17,2$, 8,9 Гц), 3,05дд (1Н, CH_2CH , $J=17,2$, 2,6 Гц), 4,26дд (1Н, CH_2CH , $J=8,9$, 2,6 Гц), 7,34шс (1Н, аром), 7,47-7,52м (4Н, аром), 7,89-7,95м (4Н, аром), 8,41с (1Н, =CH), 8,83с (1Н, СН, піразол), 11,23шс (1Н, NH), COOH - дейтерообмін.

Висновки:

1. На основі реакції [2+3]-циклоконденсації (1,3-діарил-1Н-піразол-4-ілметиле)тіосемікарбазонів з різними еквівалентами діелектрофільного синтону $[\text{C}_2]^{2+}$, а саме, α -галогенокарбоновими кислотами, α -бромо- γ -бутиролактоном та малеїновим ангідридом, одержано групу неописаних в літературі піразоло-тіазолідинонів.
2. Результати скринінгу антитрипаносомної активності *in vitro* на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* дозволили ідентифікувати три сполуки-хіти (6.2-6.4), що

володіли ефективним трипаносидним ефектом в мікромолярних концентраціях ($\text{IC}_{50}=3,57-7,34$ мкМ)

3. В результаті здійсненого SAR-аналізу встановлено, що оптимальними особливостями структури потенційних антитрипаносомних піразоло-тіазолідинонів є незаміщене N3-положення тіазолідинового циклу та наявність 2-гідрокси(ацетокси) етильного фрагменту в 5 положенні тіазолідинону.

Література:

1. Антипротозойна активність неконденсованих систем з тіазолідиновим та піразоліновим фрагментами у молекулах / Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Н.І. Зеліско [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – №3-4. – С. 62-67.
2. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р.Б. Лесик. – Л., 2005. – 39 с.
4. Biological activities of pyrazoline derivatives -a recent development / S. Kumar, S. Bawa, S. Drabu [et al.] // Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery/ – 2009. – Vol. 4. – P. 154-163.
5. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain / N. Fujii, J.P. Mallari, E. Hansell [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 121-123.
6. New 1,3-thiazoles and 1,3-thiazines from 1-thiocarbamoylpyrazoles / W. Seebacher, F. Belaj, R. Saf [et al.] // Monatshefte fur Chemie. – 2003. – Vol. 134. – P. 1623-1628.
7. Raz B. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (T. b. rhodesiense, T. b. gambiense) in vitro / B. Raz, M. Iten, Y. Grether-Buhler // Acta Trop. – 1997/ – Vol. 68. – P. 139-147.
8. Seebacher W. New 4-aminobicyclo[2.2.2]octane derivatives and their activities against Plasmodium falciparum and Trypanosoma b. Rhodesiense / W. Seebacher, R. Brun, R. Weis // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2004. – Vol. 21. – P. 225-233.
9. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et

- al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 66. – P. 228-237.
10. Synthesis and structure-activity relationship study of potent trypanocidal thio semicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain / X. Du, C. Guo, E. Hansell [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – P. 2695-2707.
11. Synthesis, anticancer and antiviral activity of new 2-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // J. Heterocyclic Chem. – 2013. – Vol. 50. – P. E55-E62.
12. Synthesis, cruzain docking, and in vitro studies of aryl-4-oxothiazolylhydrazones against *Trypanosoma cruzi* / A.C. Leite, D.R. Moreira, M.V. Cardoso [et al.] // ChemMedChem. – 2007. – Vol. 2. – P. 1339-1345.
13. Synthesis of 2-hydrazolyl-4-thiazolidinones based on multicomponent reactions and biological evaluation against *T. Cruzi* / C. Pizzo, C. Saiz, A. Talevi [et al.] // Chemical Biology & Drug Design. – 2011. – Vol. 77. – P. 166-172.
14. Synthesis of new 4-azolidinones with 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole moiety and evaluation of their antitumor activity in vitro / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska – 2010. – Vol. 23. – P. 107-110.
15. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 8630-8641.
16. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 1396-1404.
17. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky [et al.] // Biopolymers and cell. – 2011. – Vol. 27. – P. 107-117.

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕЗ ТА АНТИТРИПАНОСОМНА АКТИВНІСТЬ ПИРАЗОЛО-ТІАЗОЛІДИНОНОВ

Д.Я. Гаврилюк¹, Б.С. Зименковський¹, О.М. Роман¹, Філіпп Грелльє², Р.Б. Лесюк¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹, г. Львів, Україна
Національний музей історії природи², г. Париж, Франція

Резюме: На основі реакції [2+3]-циклоконденсації (1,3-діарил-1H-піразол-4-ілметиле)тіосемікарбазонів з різними еквівалентами діелектрофільного синтона [C₂]²⁺ синтезовано групу нових піразоло-тіазолідинонов. Скринінг антитрипаносомної активності *in vitro* на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* дозволив ідентифікувати три сполучення-хіти (6.2-6.4) з трипаносомним ефектом в мікромолярних концентраціях (IC₅₀ = 3,57-7,34 мкМ) і установити деякі критерії для реалізації біологічного дії в контексті «структура-активність».

Ключові слова: 4-тіазолідинони, піразолі, [2+3]-циклоконденсація, антитрипаносомна активність.

UDC 615.012.1:547.789/.793

SYNTHESIS AND ANTITRYPANOSOMAL ACTIVITY OF PYRAZOLYL-THIAZOLIDINONES

D.Ya. Havrylyuk¹, B.S. Zimenkovsky¹, O.M. Roman¹, Philippe Grellier², R.B. Lesyk¹

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹, Lviv, Ukraine
Muséum National d'Histoire Naturelle², Paris, France

Summary: Based on the reaction of [2+3]-cyclocondensation between (1,3-diaryl-1H-pyrazol-4-ylmethylene)-thiosemicarbazones and different equivalents of dielectrophilic synthon [C₂]²⁺ the group of new pyrazolyl-thiazolidinones has been synthesized. The *in vitro* screening of antitrypanosomal activity against *Trypanosoma brucei gambiense* allowed us to identify a group of hit-compounds (6.2-6.4) with trypanocidal effect in micromolar concentrations and establish some criteria for the implementation of the biological effect in the context of SAR.

Key words: 4-thiazolidinones, pyrazoles, [2+3]-cyclocondensation, antitrypanosomal activity.

Надійшла до редакції 28.08.2013 р.