

УДК 615.012.1:547.789/.793

Д.Я. Гаверилук

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ З ПІРАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ В 2 ТА 5 ПОЛОЖЕННЯХ ТІАЗОЛІДИНОВОГО ЦИКЛУ ТА ЇХ ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

e-mail: havriluyk@gmail.com

Резюме: Синтетичні дослідження та фармакологічний скринінг неконденсованих систем з тіазолідиновим і піразоліновим чи піразольним фрагментами є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної медичної хімії. Особливостям хімії 4-тіазолідонів та діазолів присвячено низку оглядів, в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів та проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Метою даного огляду є узагальнення інформації щодо синтезу і протираковинної активності «гібридних» сполук із тіазолідиновим та піразоліновим фрагментами в молекулах.

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідинони, піразоліни, протираковинна активність.

Вступ. Пошук нових хіміотерапевтичних агентів на основі фармакологічно привабливих «матриць», зокрема тіазолідинової^{1,2,18,48,49} та піразольної (піразолінової)^{11,27} є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної фармацевтичної та медичної хімії. Систематичні дослідження гетероциклічних похідних тіазолідину, які проводяться на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького в рамках співпраці з Національним інститутом раку (NIP) (США), дозволили ідентифікувати серії сполук із високою протираковинною активністю в експериментах *in vitro* та *in vivo*⁴⁸.

Особливостям хімії 4-тіазолідинонів та діазолів присвячено низку фундаментальних оглядів,^{1,2,11,18,27,48,49} в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів та проаналізовано напрямки їх фармакологічної дії. Проте, тематика поєднання діазольних та 4-тіазолідинонового фрагментів у контексті «гібрид-фармакофорного підходу» для пошуку нових біологічно активних сполук (БАС) залишається практично не висвітленою. Тому, метою даного огляду є спроба узагальнення даних про основні підходи до синтезу і протираковинну активність гетероциклічних систем із тіазолідиновим та діазольними фрагментами в молекулах як перспективних об'єктів сучасної фармацевтичної хімії.

Основні гетероцикли, що стали об'єктами наших досліджень як фрагменти «гібридних» тіазолідин-діазолів і споріднених гетероциклів, наведено на рис. 1.

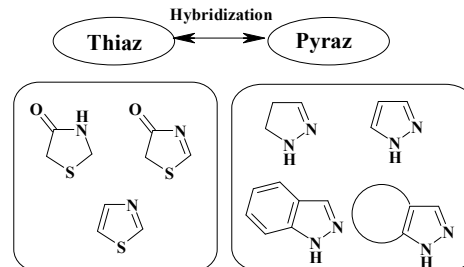


Рис. 1. Ключові гетероцикли як фрагменти «гібридних» тіазолідин-діазолів

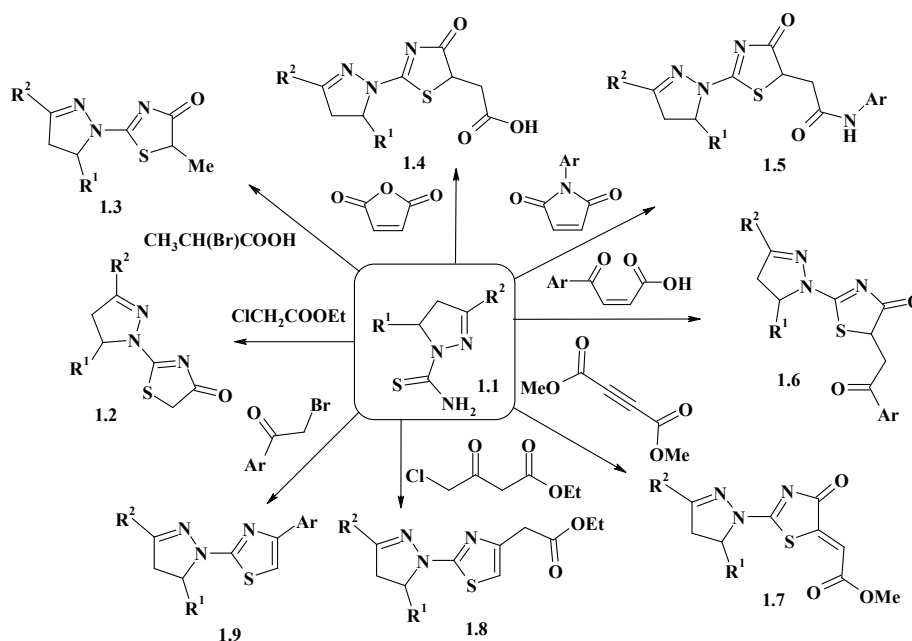
Ґрунтуючись на положенні діазольного фрагменту в тіазолідиновій «матриці», розглянуто основні підходи до синтезу 2-піразолілзаміщених тіазолідинонів, а також 4-тіазолідинонів із піразольним (піразоліновим) фрагментом у 5-му положенні тіазолідинонового циклу. Основні підходи до синтезу піразол-тіазолідинонів передбачають поєднання 2-х «малих» молекул у реакціях амінолізу, ацилювання чи конденсації *Кньюенагеля*, або ж гетероциклізація моноциклічних сполук у реакції [2+3]-циклоконденсації з одержанням неконденсованих біциклічних систем.

Результати дослідження та їх обговорення. Синтетичні підходи до одержання 4-тіазолідинонів з діазольними фрагментами в 2 положенні. Детальний аналіз біологічної

активності піразолін-тіазолідинових кон'югатів **1.2-1.7** та піразолін-тіазолів **1.8, 1.9**, одержаних на основі реакції [2+3]-циклоконденсації 4,5-дигідро-піразол-1-карботіоамідів **1.1** як *S,N*-бінклеофілів із різноманітними екви-

валентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$, дозволив ідентифікувати високоактивні сполуки з протівірусною^{30,36}, протизапальною⁴⁰ та протипухлинною^{44,45} активностями (схема 1).

Схема 1

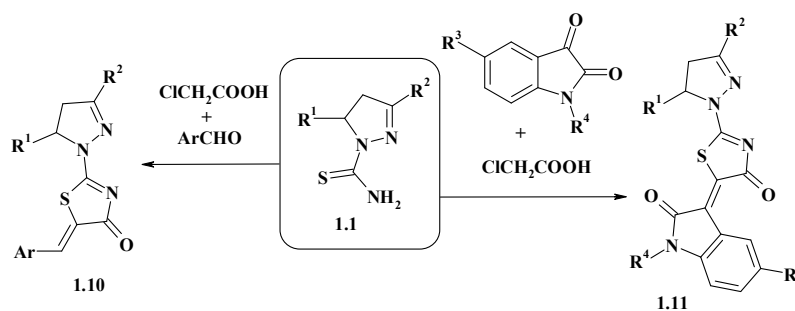


З метою побудови тіазолідинового фрагменту в якості еквівалентів діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ використовувались похідні α -галогенкарбонових кислот^{25,30,36,40,45}, малеїнової кислоти³⁶, β -ароїлакрилової кислоти³⁶, а також диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти¹³.

Ефективним підходом у контексті пошуку нових протипухлинних агентів серед піразо-

лін-тіазолідинонів **1.10, 1.11** є використання одностадійної трикомпонентної реакції, що поєднує [2+3]-циклоконденсацію 4,5-дигідро-піразол-1-карботіоамідів **1.1** з монохлороцтовою кислотою та подальшою реакцією *Кньюенагеля* (схема 2). В якості карбонільних сполук використовували ароматичні альдегіди⁴⁵ та похідні ізатину⁴⁴.

Схема 2



Широко вживаним підходом до синтезу 4-тіазолідинонів, кон'югованих із піразольним фрагментом у 2 положенні **1.12, 1.13** є використання реакції піразолілімінів^{34,41} чи піразолілігдрозонів²² із меркаптооцтовою кислотою та її ефіром. *A. Khodairy* здійснив синтез 2-заміщеного 4-тіазолідинону з бензомірано [2,3-с]піразол-3-оновим фрагментом **1.14**, використовуючи в якості вихідної сполуки відповідний *N*-ціаноацетил-бензопіранопіразолон¹⁷ (схема 3).

Інший напрямок синтезу піразольмісних тіазолідинонів **1.16** ґрунтується на побудові піразольного фрагменту шляхом взаємодії 2-гідразино-4-гідрокси-4,5-біс(трифлуорометил)-5-флуоро-1,3-тіазоліну **1.15** з ацетоацетоном²³ (схема 4).

Велику групу 2-піразользаміщених 4-тіазолідинонів представляють похідні 2-іміно-4-тіазолідинону **1.18, 1.19**, одержані на основі реакції [2+3]-циклоконденсації піразольмісних несиметричних біс-тіосечовин **1.17** як *S,N*-бі-

нуклеофілів із різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ (етиловий естер 2-хлороетанової кислоти^{7,9} чи диметиловий естер ацетилендикарбонової кислоти²¹).

Водночас, при взаємодії вказаних тіосечовин з α -бромоацетофенонами⁹ одержано біозостерні піразоліл-2-імінотіазолідини **1.20** (схема 5).

Схема 3

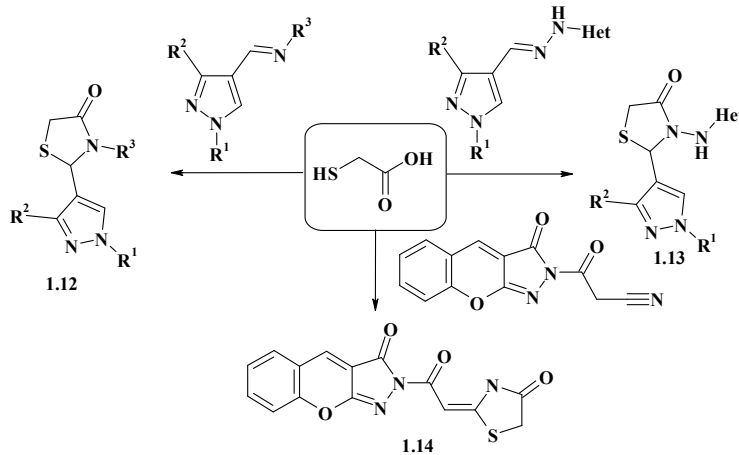


Схема 4

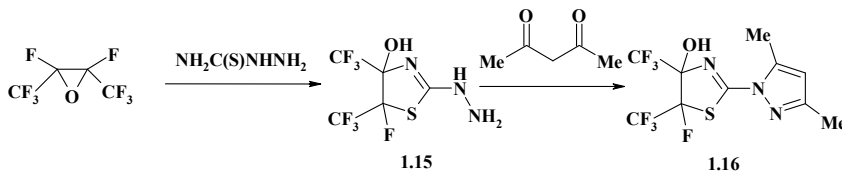
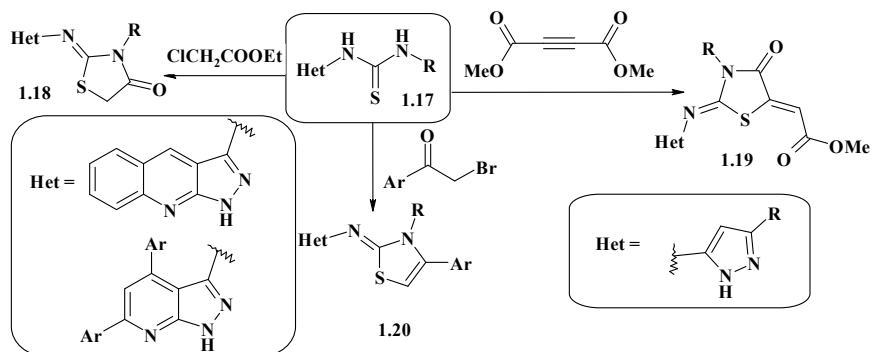


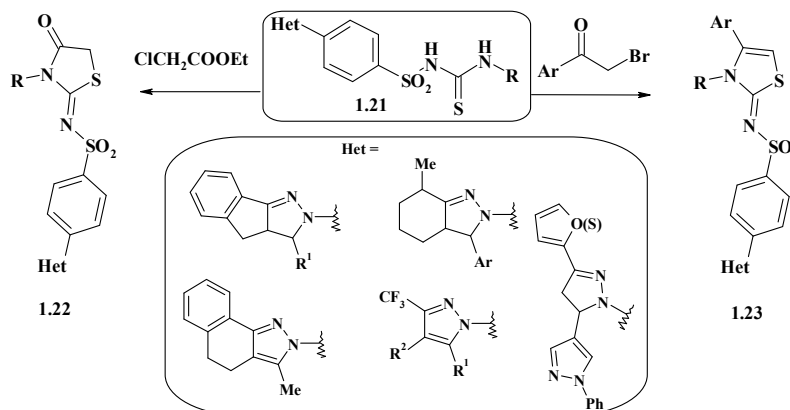
Схема 5



З метою пошуку нових протипухлинних чи антимікробних сполук як вихідні речовини використовувались піразолосульфанілтіосечовини **1.21**, що в реакціях з етиловим естером

2-хлороетанової кислоти чи α -бромоацетофенонами утворюють відповідні піразолтіазолідини **1.22** та піразолтіазолідини **1.23** з сульфанілмінною лінкерною групою^{19,26,35,46} (схема 6).

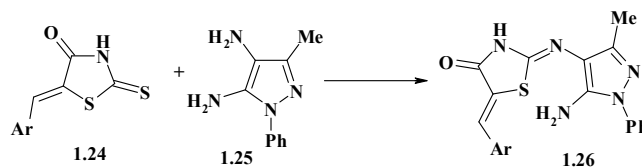
Схема 6



Окремий підхід до синтезу піразолімісних похідних псевдотіогідантоїну **1.26** запропоновано *B. Insuasty* зі співавторами⁸, який полягає в кон'югації тiazолідинового та піразоль-

ного фрагментів в умовах реакції амінолізу (схема 7). Синтез цільових сполук здійснено при взаємодії 5-ариліденроданінів **1.24** та 4,5-діамінопіразолів **1.25**.

Схема 7



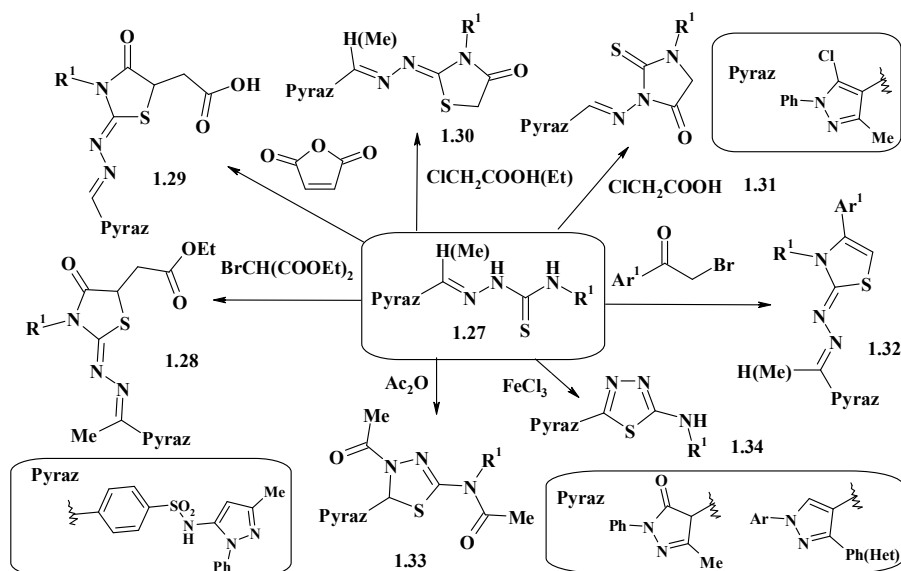
Використовуючи в якості *S,N*-бінуклеофілів тіосемікарбазони **1.27**, одержані на основі піразолімісних альдегідів чи кетонів, запропоновано синтез 2-піразолілгідрозотіазолідинонів **1.28-1.30** в умовах реакції [2+3]-циклоконденсації з похідними α -галогенкарбонових кислот чи малеїновим ангідридом^{3,6,10,15,20,33,38}.

При взаємодії вихідних тіосемікарбазонів **1.27** із монохлороцтовою кислотою в піридині

чи α -бромоацетофенонами одержано похідні піразолу з біоізостерними до 4-тіазолідинового – 2-тіогідантоїновим **1.31**²⁰ і тiazолідино-вим **1.32**^{3,6,15,33,38} фрагментами в молекулах.

Водночас, хімічна модифікація вказаних тіосемікарбазонів **1.27** в оцтовому ангідриді чи в присутності хлориду заліза супроводжувалась утворенням похідних піразолтіадіазольної системи **1.33**, **1.34**³³ (схема 8).

Схема 8



В аналогічних умовах [2+3]-циклоконденсації використано тіосемікарбазиди **1.35**, одержані на основі піразолкарбонових кислот. Такий підхід дозволив синтезувати піразолтіазолідинонову систему **1.36** з карбонілгідрозидною лінкерною групою^{4,12}.

Зазначені тіосемікарбазиди **1.35** використані в одностадійній трикомпонентній реакції з монохлороцтовою кислотою та ароматичними альдегідами з утворенням відповідних 5-ариліден-4-тіазолідинонів **1.37**^{12,39}, а також модифіковано в присутності сульфатної кислоти для синтезу піразоліл-тіадіазолів **1.38**³⁹. Взаємодія сполук **1.35** з α -бромоацетофенонами супроводжувалась утворенням відповідних піразолілтіазолідинових кон'югатів **1.39**^{4,12,39} (схема 9).

Основні підходи до синтезу 4-тіазолідинонів із піразольним фрагментом у 5 положенні. Один із ключових підходів до синтезу 5-піразолзаміщених 4-тіазолідинонів ґрунтується на наявності метилен активної групи в 5 положенні тiazолідинону **2.1** та можливості її хімічної модифікації в умовах реакції *Кньювенегеля*^{1,2,48}. В якості карбонільних сполук використано велику групу 1,3,5-заміщених піразол-4-карбальдегідів, що дозволило отримати серії нових похідних тiazолідин-2,4-діону^{14,32,43} 2-ті-оксотiazолідин-4-ону^{24,37} та 2-імінотіазолідин-4-ону²⁸ з піразольним фрагментом (сполуки **2.2**) для фармакологічного скринінгу. Положення 5 тiazолідинового циклу також успішно модифіковано в реакції діазотування⁴² з використанням хлориду піразолілдіазонію з утворення відповідних діазопохідних **2.3** (схема 10).

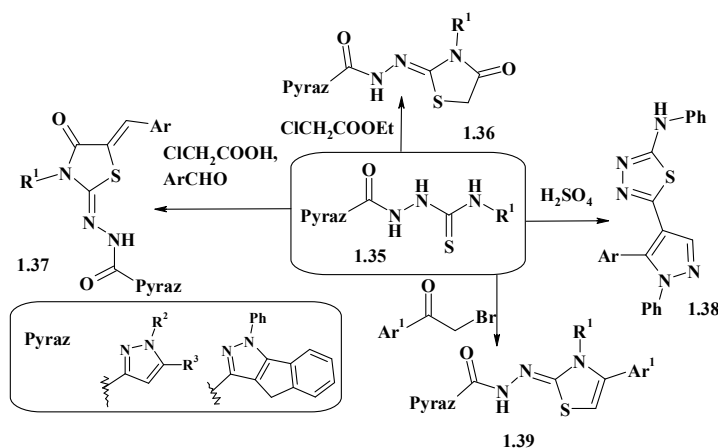
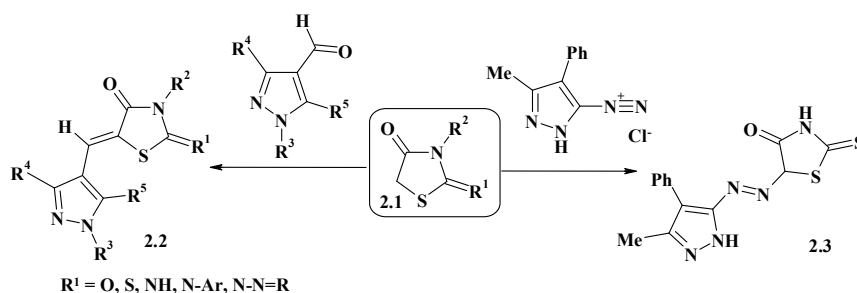


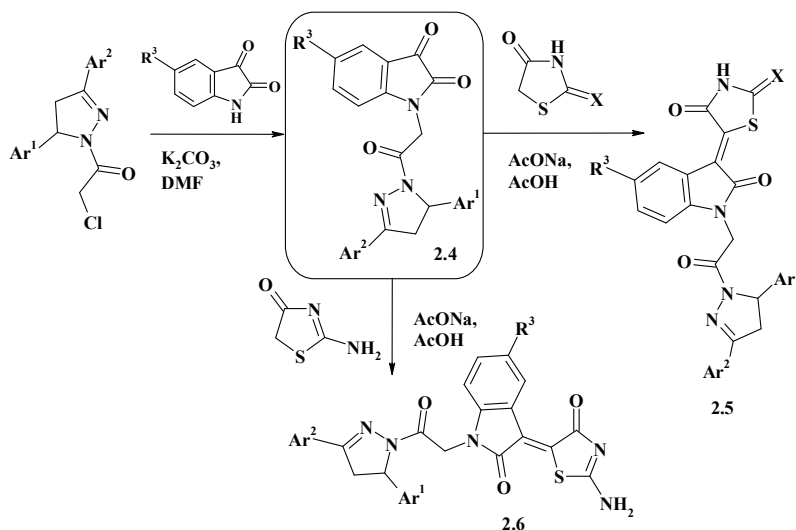
Схема 10.



В умовах реакції *Кньюенагеля* реалізовано синтез 5-піразолінвмісних 4-тіазолідинонів з індоліновим фрагментом **2.5**, **2.6**. Піразолін-індолін-тіазолідинони одержано шляхом вза-

ємодії піразолін-ізатинів **2.4** з тіазолідин-2,4-діоном, 2-тіоксотіазолідин-4-оном та 2-аміно-тіазолідин-4-оном у середовищі оцтової кислоти в присутності ацетату натрію²⁹ (схема 11).

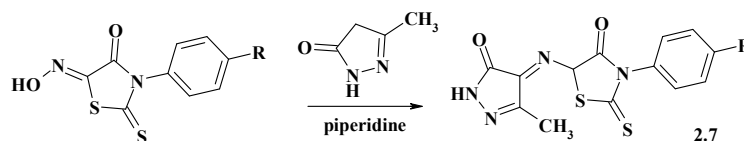
Схема 11.



Використовуючи можливість взаємодії іоніт-розороданінів із метиленактивними сполуками в умовах основного каталізу, одержано 4-

(3-арилроданініл-5-іміно)-3-метилпіразолін-5-они **2.7** (схема 12).

Схема 12.



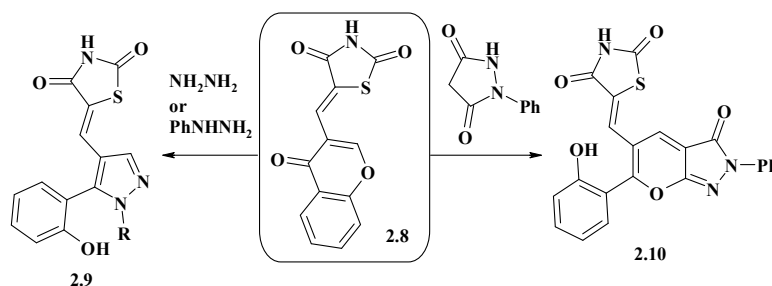
Як вихідні реагенти використано 3-арил-5-ізонітрозороданіни та 3-метилпіразолін-5-он.

Реакцію проводили в присутності каталітичних кількостей піперидину¹⁶.

М.А.-М. *Abdel-Hamed* із співавт.⁵ дослідив ряд перетворень 5-[4-оксо-4*H*-хромен-3-іл)метилена]-1,3-тіазолідин-2,4-діону **2.8**, зокрема в реакціях рециклізації хроменового циклу з гідразингідратом та фенілгідрaziном, що дозволило отримати відповідні піразол-тіазолідинони **2.9**. При використанні гідразину будова цільових сполук залежала від природи реакційного середовища. Зокрема, в спиртовому середовищі в присутності етилату нат-

рію одержано 1*N*-незаміщені піразоли, тоді як в середовищі оцтової кислоти утворювались відповідні 1*N*-ацетилпохідні⁵. При взаємодії сполуки **2.8** з 1-фенілпіразолідин-3,5-діоном у присутності етилату натрію одержано полігетероциклічну систему – 5-(2,3-дигідро-пірано[2,3-*c*]піразол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діон **2.10** (схема 13).

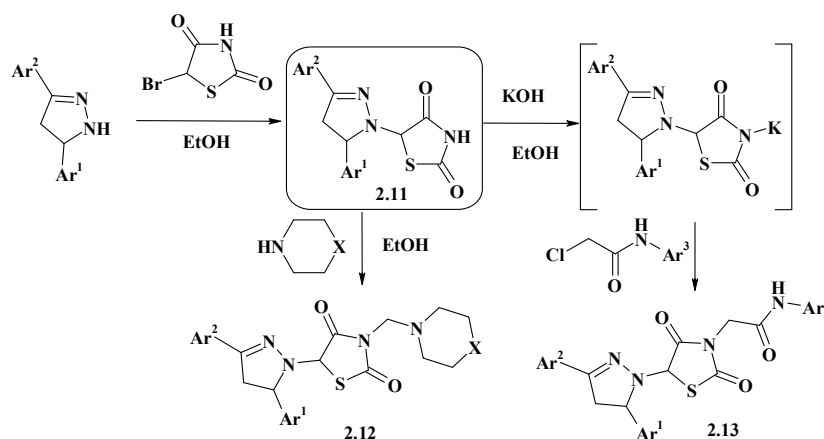
Схема 13.



При взаємодії 5-бромотіазолідин-2,4-діону з 3,5-діарилпіразолінами в спиртовому середовищі³¹ одержано групу піразолін-тіазолідинів **2.11**, які модифіковано по 3 положенню

тіазолідинового циклу в реакції *Манніха* з вторинними циклічними амінами та реакції алкілювання з утворенням сполук **2.12**, **2.13** (схема 14).

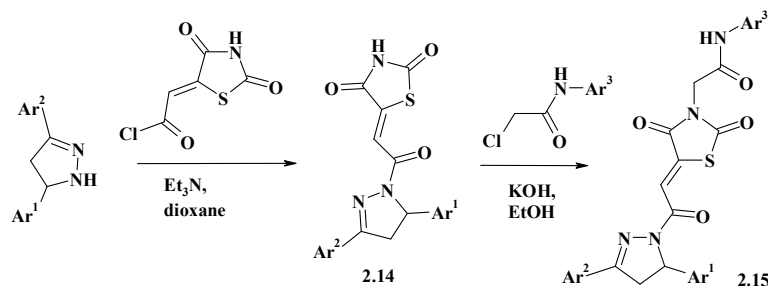
Схема 14.



Ще один підхід до синтезу піразолін-тіазолідинонових кон'югатів **2.14** із карбоніл метиліденовою лінкерною групою ґрунтується на реакції ацилювання 3,5-діарилпіразолінів³¹.

При наступній взаємодії сполук **2.14** із хлороацетамідами в умовах реакції *N*-алкілювання одержано відповідні 3,5-дизаміщені похідні 2,4-тіазолідиндіону з піразоліновим фрагментом у 5 положенні **2.15** (схема 15).

Схема 15.



З метою пошуку потенційних антитрипаносомних агентів⁴⁷ серед піразолін-тіазолідино-

нових кон'югатів здійснено синтез нових похідних роданину та його 3*N*-заміщених похід-

них **2.16** з піразоліновим фрагментом в 5 положенні на основі взаємодії відповідних 5-етоксиметиліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів з групою 3,5-діарилпіразолінів (схема 16).

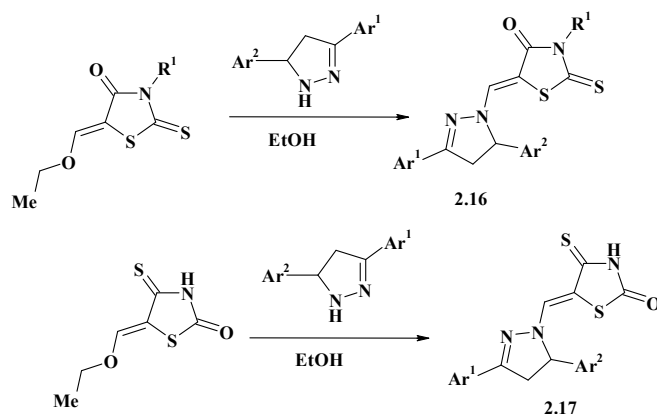


Схема 16.

Продовжуючи вище вказані дослідження⁴⁷, здійснено синтез групи 5-піразолінзаміщених 4-тіазолідинонів з ацетамідною лінкерною групою **2.19**, шляхом модифікації роданін-5-

карбонової кислоти **2.18** в реакції з піразолінами в присутності DCC (схема 17).

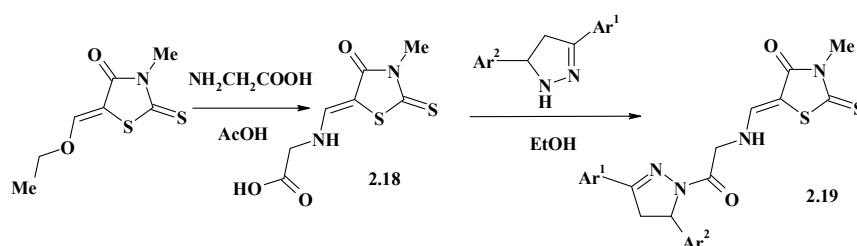


Схема 17.

Вивчення протипухлинної активності похідних із тіазолідиновим та піразольним фрагментами в молекулах. Пріоритетним напрямком біологічних досліджень 4-тіазолідинонів із піразольним фрагментом є пошук потенційних протипухлинних агентів. Результати аналізу наукових літературних даних свідчать, що серед піразолін-тіазолідинонів ідентифіковано ряд потенційних цитостатиків із широким спектром біологічної активності. Дослідження, проведені в рамках співпраці між ЛНМУ імені Данила Галицького та *National Cancer Institute* дозволили ідентифікувати групу активність 5-ариліден-тіазолідинонів з 3,5-діарилпіразоліновим фрагментом в 2 (**3.2**) чи 4 (**3.3**) положеннях тіазолідину, а також виділити низку закономірностей в контексті «структура-протипухлинна активність»^{45,48}. Зокрема встановлено, що визначальною на реалізацію протипухлинної активності є будова 5-ариліденового замісника, тоді як зміна положення піразольного фрагменту в тіазолідиновому циклі (2 чи 4) не має значного впливу на потенціювання дії (рис. 2).

Серед описаних кон'югатів ідентифіковано сполуку-хіт **3.1** із середнім значенням $pGI_{50}=5.61$,

що володіла селективним впливом на лінії раку кишківника, зокрема HT 29 ($pGI_{50}=6.37$)⁴⁵.

Продовжуючи дослідження протипухлинної активності піразолін-тіазолідинонів, одержано групу трициклічних сполук – піразолін-тіазолідинон-індолінів **3.4** для скринінгу протипухлинної активності на 60-ти лініях ракових клітин лейкемії, меланому, раку легень, кишківника, центральної нервової системи (ЦНС), яєчників, нирок, простати та молочної залози⁴⁴. Введення індолінового фрагменту дозволило значно потенціювати протипухлинну активність синтезованих сполук **3.4** у порівнянні з раніше описаними піразолін-тіазолідинами **3.2**. Водночас активність піразолін-індолів **3.5** виявилась значно нижчою від ефективності сполук **3.4**. Зокрема, на фоні групової ефективності ідентифіковано сполуку-лідер **3.6** зі значеннями ефективної (GI_{50}) та цитостатичної (TGI) концентрацій $0.071 \mu M$ та $0.76 \mu M$, відповідно.

Вказана сполука володіла найвищим анти-неопластичним ефектом на лінії раку легень HOP-92 ($GI_{50}<0.01 \mu M$), кишківника HCT-116 ($GI_{50}=0.018 \mu M$), ЦНС SNB-75 ($GI_{50}=0.0159 \mu M$), яєчників NCI/ADR-RES ($GI_{50}=0.0169 \mu M$) і ра-

ку нирок RXF 393 ($GI_{50}=0.0197 \mu\text{M}$). Результати SAR аналізу наведені на рис. 3.

P. Rajendra зі співав. синтезували серію піразолін-тіазолів **3.7**, **3.8** та вивчили їх проти пухлинну активність *in vitro* на лініях *Hela* (*human cervix carcinoma cell line*), A549 (*hu-*

man lung adenocarcinoma cell line), MCF-7 (*human breast adenocarcinoma cell line*), A2780 (*human ovarian cancer cell line*) та BGC-823 (*human gastric cancer cell line*), використовуючи МТТ (3-(4,5-диметил-тіазол-2-іл)-2,5-дифеніл-тетразолію-бромід) метод.

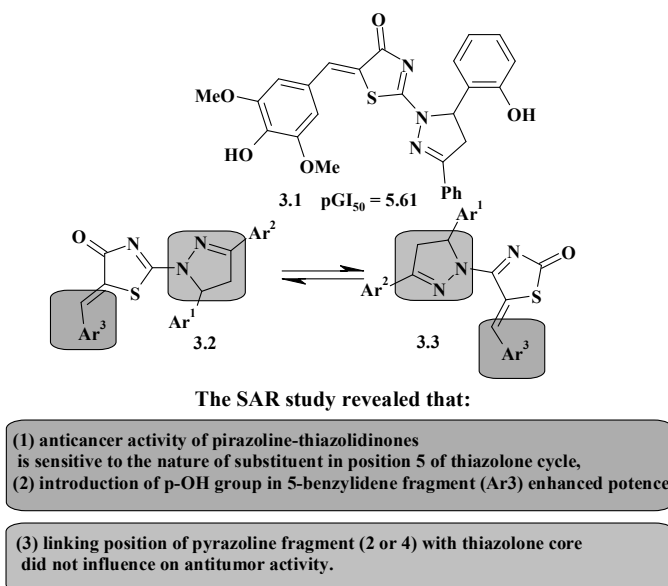


Рис. 2. Протиухлинна активність 5-ариліден-4-тіазолідинонів із піразоліновим фрагментом

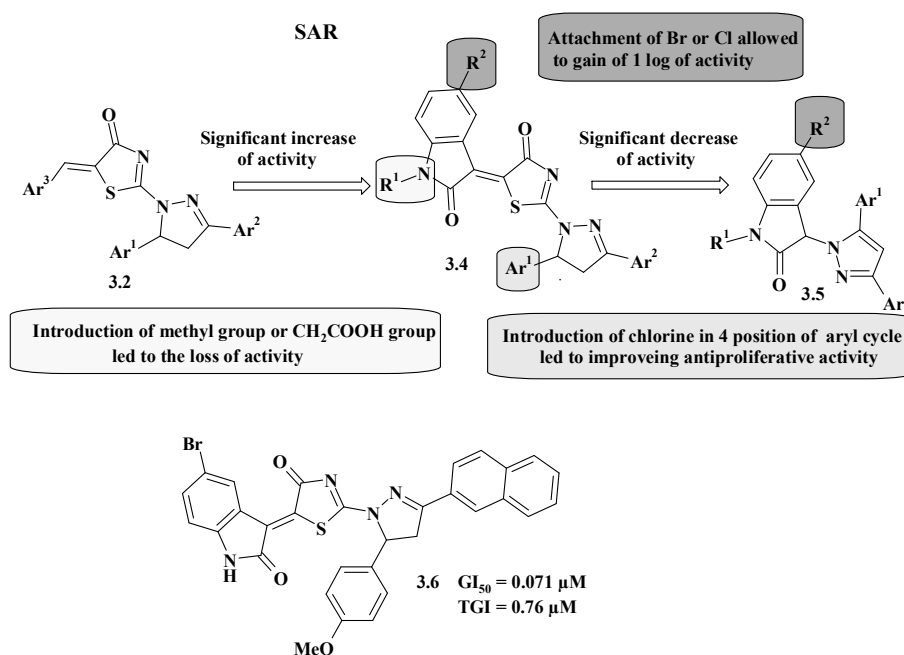


Рис. 3. Результати аналізу «структура-протиухлинна активність» (SAR) піразолін-тіазолідин-індоліні

У результаті досліджень встановлено групу активності одержаних сполук, серед яких можна виділити 2 сполуки-хіти **3.10** та **3.11**, активність яких в умовах експерименту перевищувала цисплатин. SAR аналіз показав, що визначальним чинником на прояв протиухлинної активності є будова замісни-

ка в 3 положенні тіазолу (рис. 4). А саме модифікація естерної групи в гідразидну та, в подальшому, в гідразонну супроводжується потенціюванням протиухлинної дії. Водночас, перехід від піразолін-тіазолів **3.8** до піразолін-тіазолідинону **3.11** не мав значного впливу на цитотоксичність²⁵.

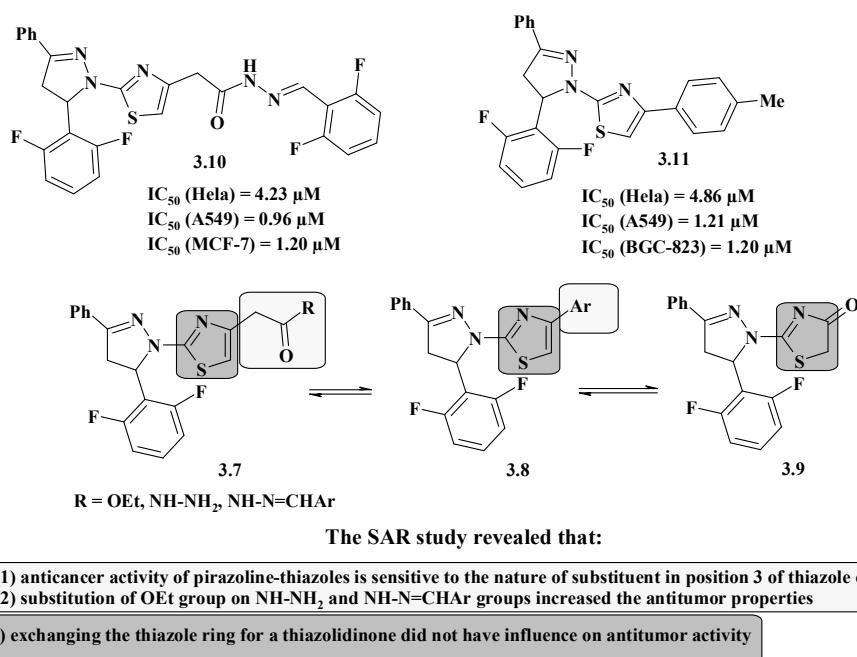


Рис. 4. Протипухлинна активність піразолін-тіазолів

Серед піразолін-тіазолідинів, що досліджувались на протипухлинну активність згідно стандартних методик NCI, похідні 4-тіазолідинону та піразоліну **3.12**, **3.14**, **3.17**, кон'юговані фенілсульфаніламідною лінкерною групою, проявили помірний цитостатичний ефект. У низці подібних публікацій описано

синтез зазначених піразолін-тіазолідинонів **3.12**, **3.14**, **3.17** та біоізомерних піразолін-тіазолідинів **3.13**, **3.15**, **3.16**, **3.18**, що відрізняються будовою замісників у 5 положенні піразолу та конденсованих фрагментів по ребру C3-C4 піразолу (рис. 5).

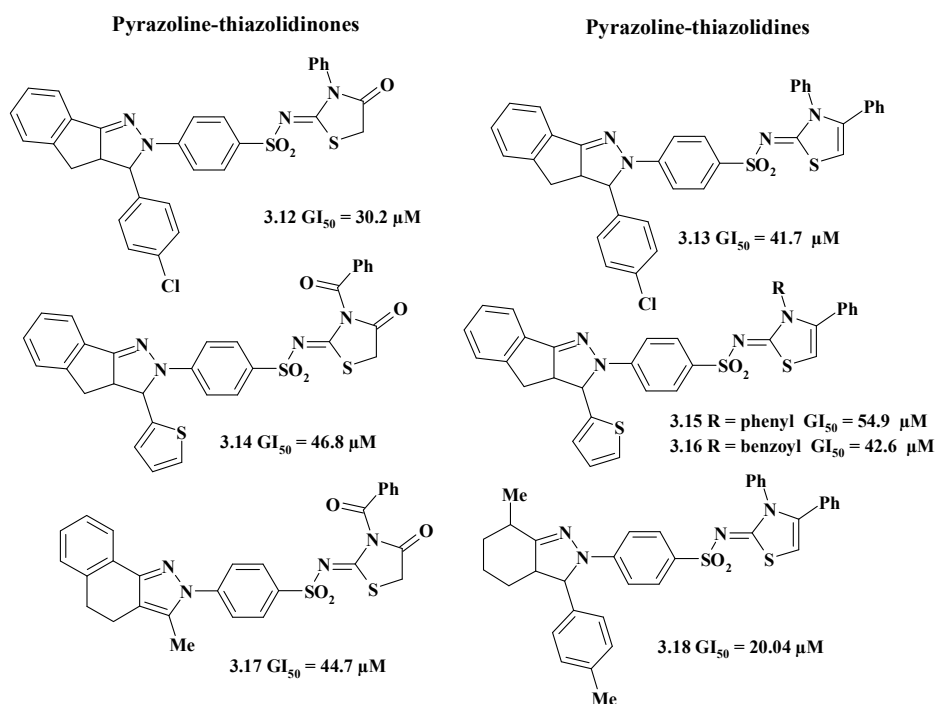


Рис. 5. Протипухлинна активність піразолін-тіазолідинів, кон'югованих арилсульфаніламідною групою

Аналізуючи описані результати, можна зробити висновок, що жоден із субститентів у пі-

разоліновому чи тіазолідиновому циклах не є вирішальним для реалізації антинейопластич-

ної дії. Про це свідчить співмірний рівень ефективності сполук **3.12-3.18** з помірними показниками ефективної концентрації. У той же час, гетероциклізація відповідних тіосечовин у тiazолідиновий фрагмент не сприяла потенціюванню активності^{19,26,35,46}.

S.S. Abd El-Karim зі співавт.⁶ одержали групу бензофуран-піразолів з різними гетероциклами, в т. ч. – тiazольним (**3.19**) та тiazолідиновим (**3.20**) фрагментами, для скринінгу їх протипухлинної активності на лініях

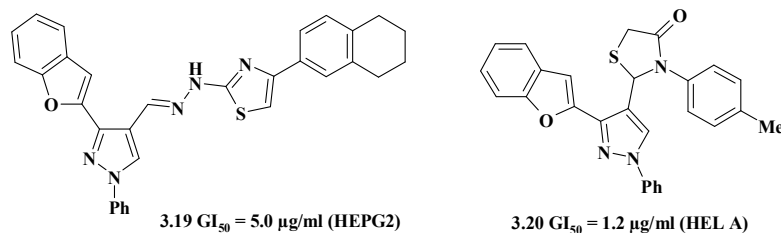
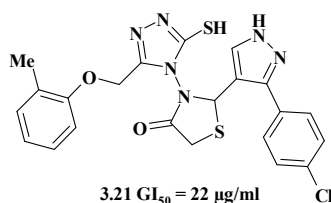
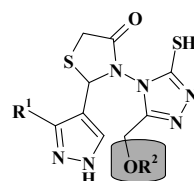


Рис. 6. Протипухлинна активність бензофуран-піразолів з тiazолідиновим чи тiazольним фрагментами

Синтез та вивчення протипухлинної активності споріднених піразол-тiazолідинонів на лінії раку легень MCF-7 здійснив *Agun M. Isloor* та ін⁴¹. Серед досліджуваних кон'югатів можна відзначити сполуку **3.21** із показником ефективної концентрації $IC_{50}=22$ мкг/мл.



Ймовірно, наявність *o*-толільного фрагменту є найбільш сприятливою для реалізації активності, тоді як введення нафтильного замісника зумовлює повну втрату активності (рис. 7).



Substitution of *o*-tolyl group on naphthalen-1-yl group led to the loss of activity

Рис. 7. Протипухлинна активність піразоло-тiazолідинів із тiazольним фрагментом

Важливим досягненням у протипухлинній тематиці піразол-тiazолідинонових «гібридних» сполук є встановлення можливості інгібування некроптозу похідними псевдотіогідантоїну з піразольним фрагментом у 5 положенні. Серед зазначених похідних ідентифіковано потенційний інгібітор некроптозу *Necrostatin-7* (*Nec-7*) із показником активності 10,6 мкмоль/л. Подальші дослідження, спрямовані на оптимізацію молекули *Nec-7*, полягали в модифікації тiazольного фрагменту, заміни субститuentів у фенільному радикалі та заміна піразольного циклу на біоістерні гетероцикли. Встановлено, що заміна тiazольного фрагменту на 1,3,4-тіадіазольний супроводжувалась повною втратою активності. Введення метильної групи в 4-положення тiazолу зумовило не значне підсилення інгібуючої

дії, тоді як її наявність у 5 положенні тiazолу мала негативний ефект. Найбільш ефективним напрямком модифікації *Nec-7* була заміна атома Флуору в 4 положенні бензенового ядра.

Зокрема, введення морфолінового (**3.22**), фенольного (**3.23**) та фенілсульфанільного (**3.24**) фрагментів дозволило досягнути 3-7 кратного потенціювання дії в порівнянні з некростатином-7 (рис. 8.).

Загалом слід зазначити, що наявність замісника в 4 положенні та його природа є визначальними для реалізації некроптоз-інгібуючої активності, адже зміна положення атома Флуору в бензеновому ядрі (з пара- на мета-) супроводжувалась втратою активності.

Для встановлення впливу піразольного циклу на реалізацію активності, автори одер-

жали групу споріднених сполук із біоізостерними ароматичними гетероциклами в 5 положенні тiazолідинону (тріазольним та ізооксазольним). Вказана модифікація призвела

до втрати інгібуючої активності, що підтвердило важливість наявності піразольного фрагменту в аналогах *Nec-7*²⁸.

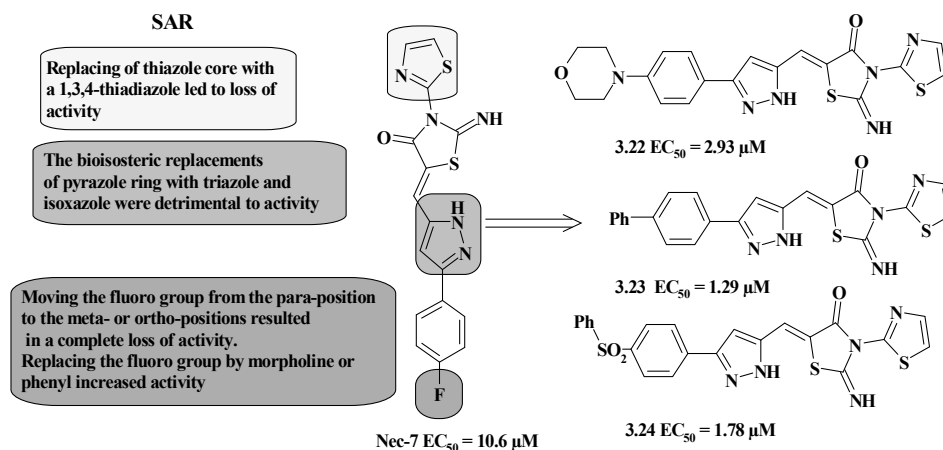
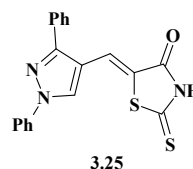


Рис. 8. Протипухлинна активність та SAR аналіз аналогів некростатину-7 (*Nec-7*)

Вивчення протипухлинної активності піразоліл-роданив дозволило ідентифікувати сполуку **3.25**, що проявила ефективний інгібуючий вплив на більшість із 60-ти пухлинних ліній в мікромольних концентраціях згідно протоколу NCI (рис. 9).

Вказана речовина характеризується селективним впливом на окремі лінії лейкемії та раку легень, особливо – на лінію раку легень HOP-92 з показниками ефективної концентрації та цитатоксичності $GI_{50} = 0,62 \mu M$ та $LC_{50} > 100 \mu M$, відповідно³⁷.



CCRF-CEM (leukemia) $GI_{50} = 2.50 \mu M$
 RPMI-8226 (leukemia) $GI_{50} = 2.52 \mu M$
 EK VX (Non-Small Cell Lung Cancer) $GI_{50} = 3.03 \mu M$,
 NCI-H522 (Non-Small Cell Lung Cancer) $GI_{50} = 2.96 \mu M$
 HOP-92 (Non-Small Cell Lung Cancer) $GI_{50} = 0.62 \mu M$

Рис. 9. Протипухлинна активність 2-тіокстазолідин-4-ону з піразольним фрагментом у 5 положенні

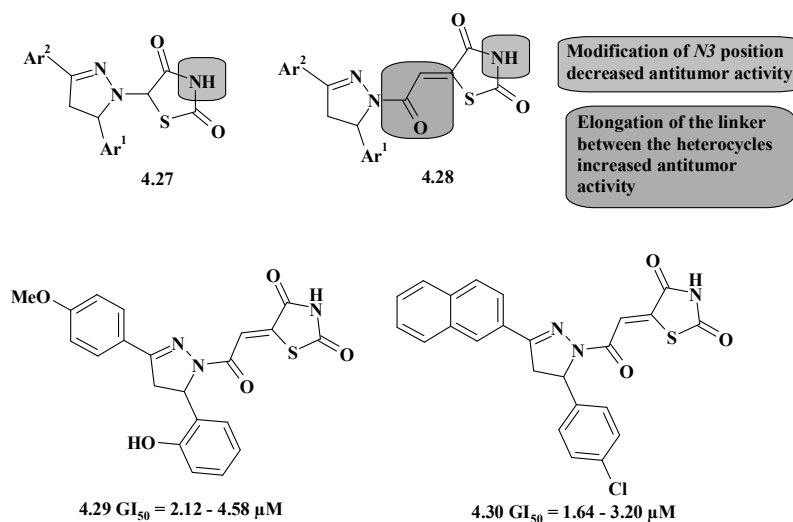


Рис. 10. Протипухлинна активність 5-піразолінзаміщених 4-тіазолідинонів

Скринінг протипухлинної активності *in vitro* похідних 4-тіазолідинону з піразоліновим фрагментом у 5 положенні (сполуки **3.27** та **3.28**) здійснено в рамках програми DTP Національного інституту раку^{31,43}. Загалом тес-

товані речовини відзначались незначною ефективністю, однак, серед них ідентифіковано 2 сполуки із вираженим селективним впливом на клітинні лінії лейкемії із показниками ефективної концентрації GI_{50} 2.12-4.58 μM

(3.29) та 1.64-3.20 μM (3.30). SAR аналіз одержаних результатів показав, що введення карбонілметиліденової лінкерної групи між ключовими гетероциклами сприяє потенціюванню протипухлинної активності, водночас,

модифікація 3*N*-положення тiazолідинового циклу в реакціях Манніха та алікілювання виявилась не ефективним підходом до оптимізації структур-хітів³¹ (рис. 10).

Висновки:

На основі наукових літературних джерел систематизовано дані про синтез та протипухлинну активність гетероциклічних систем, що поєднують тiazолідиновий та діазольні (піразольний, піразоліновий) фрагменти в молекулі; це дозволило встановити, що широкий спектр синтетичних підходів до одер-

жання піразолін-тiazолідинових кон'югатів та споріднених гетеросистем, перспективні результати скринінгу протипухлинної активності є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень названих сполук як потенційних хіміотерапевтичних агентів.

Література:

1. *Зіменковський Б.С.* 4-Тiazолідони та споріднені гетероциклічні систем. Нові напрямки досліджень кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького / *Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик* // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – №3-4. – С. 4-31.
2. *Зіменковський Б.С.* 4-Тiazолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / *Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик*. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. *Abdelall M.M.* A convenient route to 1,3,4-thiazoles, thiazolidinone, thiazoles, pyridones, coumarins, triazolo[5,1-c]triazines, and pyrazolo[5,1-c]triazines incorporating pyrazolone moiety and their use as antimicrobial agents / *M.M. Abdelall* // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2009. – Vol. 184. – P. 2208-2226.
4. *Abdel-Aziz H.A.* Convenient synthesis and antimicrobial activity of new 3-substituted 5-(benzofuran-2-yl)-pyrazole derivatives / *H.A. Abdel-Aziz, B.F. Abdel-Wahab, E.M. Ahmed* // Archiv der Pharmazie. – 2008. – Vol. 341. – P. 734-739.
5. *Abdel-Hamed M.A.-M.* A new approach for the synthesis of bioactive heteroaryl thiazolidine-2,4-diones / *M.A.-M. Abdel-Hamed, N.M. El-Gohary, M.A. Ibrahim* // Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2011. – Vol. 22. – P. 1130-1139.
6. *Abd El-Karim S.S.* Synthesis and cytotoxicity screening of some novel benzofuranoyl-pyrazole derivatives against liver and cervix carcinoma cell lines / *S.S. Abd El-Karim, M.M. Anwar, M. I. El-Zahar* // South African Journal of Chemistry. – 2009. – Vol. 62. – P. 189-199.
7. *Aboul-Enein H.Y.* Synthesis and antimicrobial activity of novel pyrazolo[3,4-b]quinoline derivatives / *H.Y. Aboul-Enein, O.A. El-Sayed* // Archiv der Pharmazie. – 2001. – Vol. 334, Iss. 4. – P. 117-120.
8. An efficient two-step synthesis of novel thiazolo[2,3-b]pyrazolo[3,4-f][1,3,5]triazepines / *B. Insuasty, A. Tigreros, H. Martinez* [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – Vol. 46. – P. 756-761.
9. *Attaby F.A.* Synthesis of thiazole, triazole, pyrazolo[3,4-b]-pyridinyl-3-phenylthiourea, aminopyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives and their biological evaluation / *F.A. Attaby, M.A.A. Elneairy, M.S. Elsayed* // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements. – 2000. – Vol. 167. – P. 161-179.
10. *Bekhit A.A.* Design and synthesis of some oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, and thiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents / *A.A. Bekhit, A.A. Farghaly, J.Y. Park* // Archiv der Pharmazie. – 2000. – Vol. 333. – P. 53-57.
11. 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.
12. Cytotoxicity and utility of 1-indanone in the synthesis of some new heterocycles / *B. Hegazi, H.A. Mohamed, K.M. Dawood* [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 2010. – Vol. 58. – P. 479-483.
13. *Danilkina N.A.* Reaction of acetylenedicarboxylic acids esters with 4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carbothioamides and 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,2,4-triazepine-3-thiones / *N.A. Danilkina, L.E. Mikhaylov, B.A. Ivin* // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2011. – Vol. 47, No. 7. – P. 886-900.
14. Dicationic Ionic Liquid Mediated Synthesis of 5-Arylidine-2,4-thiazolidinediones / *D.V. Jawale, D.L. Lingampalle, R.A. Mane* [et al.] // Chinese Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 29. – P. 942-946.
15. *El-Emary T.I.* Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles based on 3-methyl-1-phenyl-5-benzene sulfonamido pyrazole / *T.I. El-Emary, N.Al-Muawikel, O.S. Moustafa* // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements. – 2002. – Vol. 177. – P. 195-210.
16. *Husain M.I.* Synthesis and biological activity of 4-(3-aryl-4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylimino)-3-methyl-1-(N,N-disubstituted aminomethyl)pyrazolin-5-ones / *M.I. Husain, S. Shukla* // Indian Journal of Chemistry. – 1986. – Vol. 25B. – P. 983-985.
17. *Khodairy A.* Synthesis of some new heterocyclic compounds from benzopyrano[2,3-c]pyrazol-3-

- one derivatives / A. Khodairy // Synthetic Communications. – 2001. – Vol. 31. – P. 2697-2712.
18. Lesyk R. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // *Current Organic Chemistry*. – 2004. – Vol. 8. – P. 1547-1577.
19. 3-Methyl-2-(4-substituted phenyl)-4,5-dihydro-naphtho [1,2-c]-pyrazoles: Synthesis and in-vitro biological evaluation as antitumour agents / M. S. Al-Saadi, H.M. Faidallah, S.A.F. Rostom [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2008. – Vol. 341. – P. 181-190.
20. New pyrazole derivatives of potential biological activity / A.-R. Farghaly, A. Abdel-Hafez, H. El-Kashef [et al.] // *ARKIVOC*. – 2012. – Vol. 2012, Iss.7. – P. 228-241.
21. Novel synthesis of pyrazolyloxothiazolidine derivatives / A.A. Aly, E.M. El-Sheref, A.A. Hassan [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry* – 2012. – Vol. 49. – P. 1380-1385.
22. Patil S.B. Synthesis of 3-(1-benzyl-1H-benzod[imidazol-2-yl amino)-2-(3-aryl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)thiazolidin-4-ones and their antimicrobial activities / S.B. Patil, N.M. Goudgaon // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2010. – Vol. 1, Iss. 6. – P. 50-56.
23. Polyfluoroalkylated 1,3-thiazolines: Synthesis from polyfluoro-2,3-epoxyalkanes / L.V. Saloutina, A.Ya. Zapevalov, M.I. Kodess [et al.] // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2000. – Vol. 104 (2). – P. 155-165.
24. 5-((1H-Pyrazol-4-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one inhibitors of ADAMTS-5 / A.M. Gilbert, M.G. Bursavich, S. Lombardi [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – Vol. 17. – P. 1189-1192.
25. Rajendra P. Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydropyrazole derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents / P. Rajendra, G.V.S. Kumar, S.M. Chandrashekar // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. – Vol. 22, No. 5. – P. 2061-2078.
26. Rostom S.A.F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems / S.A.F. Rostom // *Bioorganic and Medicinal Chemistry* – 2006. – Vol. 14. – P. 6475-6485.
27. Shaaban M.R. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines / M.R. Shaaban, A.S. Mayhoub, A.M. Farag // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2012. – Vol. 22, №3. – P. 253-291.
28. Structure-activity relationship study of a novel necroptosis inhibitor, necrostatin-7 / W. Zheng, A. Degterev, E. Hsu [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2008. – Vol. 18. – P. 4932-4935.
29. Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2011. – Vol. 344. – P. 514-522.
30. Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives / O.I. El-Sabbagh, S.M. Ibrahim, M.M. Baraka [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 44. – P. 3746-3753.
31. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 66. – P. 228-237.
32. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazolyl-2,4-thiazolidinediones as antiinflammatory and neuroprotective agents / A.M. Yousef, A.S.W. Klegeris, E.B. Villanueva [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 18. – P. 2019-2028.
33. Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents / A.A. Bekhit, H.M. Ashour, Y.S.A. Ghany [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2008. – Vol. 43. – P. 456-463.
34. Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / A.A. Bekhit, H.T.Y. Fahmy, S.A.F. Rostom [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – P. 6027-6038.
35. Synthesis and in vitro antitumor and antimicrobial activity of some 2,3-diaryl-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydroindazole and 3,3a,4,5,6,7-hexahydroindazole derivatives / M.S. Al-Saadi, H.M. Faidallah, K.A. Khan [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 28. – P. 495-508.
36. Synthesis, anticancer and antiviral activity of new 2-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones. / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2013. – Vol. 50. – P. E55-E62.
37. Synthesis, antifungal and antitumor activity of novel (Z)-5-hetarylmethylidene-1,3-thiazol-4-ones and (Z)-5-ethylidene-1,3-thiazol-4-ones / A. Insuasty, J. Ramirez, M. Raimondi [et al.] // *Molecules*. – 2013. – Vol 18. – P. 5482-5497.
38. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and analgesic activities of some new 3-(2-thienyl)pyrazole-based heterocycles / B.F. Abdel-Wahab, H. Abdel-Gawad, G.E.A. Awad [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 21. – P. 1418-1426.
39. Synthesis, anti-HSV-1, and cytotoxic activities of some new pyrazole- and isoxazole-based heterocycles / K.M. Dawood, H. Abdel-Gawad, H.A. Mohamed [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2011. – Vol. 20. – P. 912-919.
40. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of dihydro-pyrazolyl-thiazolinone derivatives as potential COX-2 inhibitors / K.-M. Qiu, R. Yan, M. Xing [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – P. 6648-6654.
41. Synthesis, characterization, anticancer, and antioxidant activity of some new thiazolidin-4-ones in MCF-7 cells. / A.M. Isloor, D. Sunil, P. Shetty [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013.

- Vol. 22. – P. 758-767.
42. Synthesis of new azocompounds and fused pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines using heterocyclic components / V.V. Didenko, I.V. Ledenyova, A.S. Sheshtakov [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. – Vol. 50. – P. 573-578.
43. 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. XXIII. – N3. – P. 173-177.
44. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 55. – P. 8630-8641.
45. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44. – P. 1396-1404.
46. Synthesis of some sulfonamides, disubstituted sulfonylureas or thioureas and some structurally related variants. A class of promising antitumor agents. / M.S. Al-Saadi, H.M. Faidallah, S.A.F. Rostom [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2007. – Vol. 16. – P. 300-318.
47. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Karpenko [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 85. – P. 245-254.
48. 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, №2. – P. 107-117.
49. Verma A. 4-Thiazolidinone - a biologically active scaffold / A. Verma, S.K. Saraf // European Journal of Medicinal Chemistry – 2008. – Vol. 43. – P. 897-905.

УДК 615.012.1:547.789/.793

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 4-ТИАЗОЛИДИНОНОВ С ПИРАЗОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В 2 И 5 ПОЛОЖЕНИЯХ ТИАЗОЛИДИНОВОГО ЦИКЛА И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.Я. Гаврилюк

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: Синтетические исследования и фармакологический скрининг неконденсированных систем с тиазолидиновым и пиразолиновым или пиразольным фрагментами является обоснованным и перспективным направлением в современной медицинской химии. Особенности химии 4-тиазолидинонов и диазолов описаны в ряде обзоров, в которых рассмотрены основные подходы к синтезу производных данных гетероциклов и проанализированы особенности их фармакологического действия. Целью данного обзора является обобщение информации о синтезе и противоопухолевой активности «гибридных» соединений с тиазолидиновым и пиразолиновым фрагментами в молекулах.

Ключевые слова: синтез, 4-тиазолидиноны, пиразолины, противоопухолевая активность.

UDC 615.012.1:547.789/.793

MAIN APPROACHES TO THE SYNTHESIS OF 4-THIAZOLIDINONE WITH PYRAZOLINE FRAGMENT IN 2 AND 5 POSITIONS OF THIAZOLIDINE CYCLE AND THEIR ANTITUMOR ACTIVITY

D.Ya. Havrylyuk

Danylo Halytsky Lviv State Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: The synthetic investigations and pharmacological screening of non-condensed systems with thiazolidine and pyrazoline or pyrazole fragments are reasonable and promising directions in modern medicinal chemistry. The features of chemistry of 4-thiazolidinones and diazoles were described in a number of reviews in which the main approaches to the synthesis of mentioned heterocycles and their pharmacological actions were analyzed. The purpose of this review is systematization of the information on the synthesis and antitumor activity of hybrid compounds with thiazolidine and pyrazoline fragments in molecules.

Keywords: synthesis, 4-thiazolidinones, pyrazoline, antitumor activity.

Надійшла до редакції 08.12.2014 р.