УДК 615.012.1:547.789/.793

Д.Я. Гаврилюк[1], Б.С. Зіменковський[1], Н.І. Зеліско[1], Г.М. Семенців[1], Філіп Грельє,[2] Р.Б. Лесик[1]

СИНТЕЗ НОВИХ 5-(3-НАФТАЛЕН-2-ІЛ-5-АРИЛ-4,5-ДИГІДРОПІРАЗОЛ-1-ІЛ)-2,4-ТІАЗОЛІДИНДІОНІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ПРОТИПУХЛИННОЇ І АНТИПРОТОЗОЙНОЇ АКТИВНОСТЕЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького[1], м. Львів, Україна
Національний музей природничої історії[2], м. Париж, Франція

e-mail: *dr_r_lesyk@org.lviv.net*

Резюме: Взаємодією 3,5-діарилпіразолінів з 5-бромо-2,4-тіазолідиндіоном здійснено синтез нових неконденсованих сполук, що поєднують тіазолідиновий та піразоліновий фрагменти. Проведено хімічну модифікацію одержаних 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіонів по *N*3 положенні тіазолідинового циклу в реакціях алкілювання та *Манніха*. Скринінг біологічної активності 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіонів показав, що такі сполуки не володіють протипухлинною дією, однак є перспективними об'єктами для пошуку нових антитрипаносомних агентів.

Ключові слова: 4-тіазолідинони, піразоліни, протипухлинна активність, антитрипаносомна активність.

Вступ. Спрямований синтез та вивчення біологічної активності неконденсованих систем з тіазолідиновим[4,6] та піразоліновим[8] фрагментами обґрунтований результатами експериментальних досліджень похідних зазначених гетероциклів як потенційних хіміотерапевтичних засобів. Серед діазолвмісних 4-тіазолідинонів ідентифіковано високоактивні протипухлинні агенти[2,3,12,22], зокрема інгібітори некроптозу[18], фактору пухлинного некрозу TNFα[15], тирозинфосфатази[24], сполуки-лідери з виразною антимікробною[7] та антитрипаносомною[13,14,20] активностями, тощо. Наші попередні дослідження в напрямку пошуку високоактивних сполук з використанням «гібрид-фармакофорного» підходу дозволили встановити ряд закономірностей в контексті «структура-активність» для 4-тіазолідинонів з піразоліновим фрагментом в 2, 3, 4 та 5 положеннях тіазолідинового циклу, що володіють виразною протипухлинною[2,3,22] та антитрипаносомною[1] активностями *in vitro*. Тому, на нашу думку, логічним та перспективним продовженням таких досліджень є синтез нових 5-піразолінзаміщених 4-тіазолідинонів та вивчення їх біологічної дії.

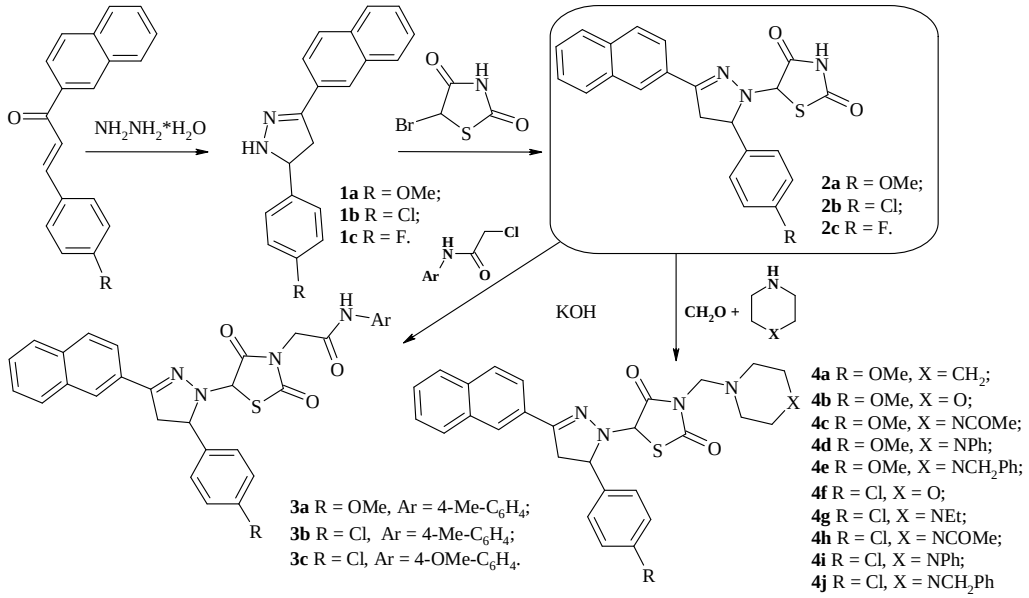
Мета дослідження. Здійснити синтез нових 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіонів та провести дослідження їх протипухлинної і антитрипаносомної активностей *in vitro*.

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. Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (*NCI*, Бетезда, Меріленд, США)[9,10,11,17]. Вивчення антипротозойної активності сполук проводилося в Національному музеї природничої історії (Франція). *In vitro* дослідження протитрипаносомної активності полягали у визначенні інгібуючої концентрації IC_{50} сполук на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) та *Trypanosoma brucei brucei* (TBB)[16]. Експеримент проводився на 96-лункових мікропластинах з культуральним середовищем та відповідним штамом паразита (TBB чи TBG) 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, сере-

довищем та клітинами паразитів. Пластини інкубувалися при 37°С 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 як вихідні реагенти обрано 5-бромо-2,4-тіазолідиндіон[4] та 3-нафтил-5-арилпіразоліни **1a-c**, одержані за відомою методикою[19]. При взаємодії наведених сполук в середовищі етанолу синтезовано 5-(3-нафтален-2-іл-5-арил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіони **2a-c** (схема). Відомо, що хімічна модифікація тіазолідинового ядра по *N*3 положенню є перспективним напрямком пошуку біологічно активних сполук, зокрема з протипухлинною активністю[5,23]. Тому ми здійснили синтез *N* – заміщених похідних (**3**, **4**) в реакціях алкілювання та *Манніха*. Реакцію алкілювання проводили з одержаними *in situ* калійними солями сполук **2a** і **2b** та відповідними *N*-арилхлорацетамідами. При взаємодії сполук **2a** та **2b** з циклічними амінами та розчином формальдегіду в етанолі з високими виходами одержано відповідні продукти **4a-4j**.

Схема



Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. Для одержаних 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіонів спостерігається характерний субспектр піразолінового циклу з AMX-системою фрагменту CH_2CH, кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів в області 3,14–3,38 м.ч., 3,81–3,89 м.ч. та 4,33–4,51 м.ч. з відповідними константами спін-спінової взаємодії J_{AM}=16,5–17,8, J_{AX}=10,8–11,5 та J_{MX}=3,8–4,8 Hz. Протони метиленової групи фрагменту CH_2CO (сполука **3c**) утворюють синглет в області 4,45 м.ч., а протони метиленової групи NCH_2N в сполуках **4** –широкий синглет при 4,55–5,09 м.ч. Сигнал протону CH-групи тіазолідинового циклу резонує у вигляді синглету в області 5,72–5,99 м.ч.

Протиракова активність синтезованих сполук вивчалась методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США)[9,10,11,17]. Для відібраних сполук проводилось вивчення протипухлинної активності в концентрації 10^{-5} моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані представлені як відсоток росту клітин ліній раку на фоні речовин у порівнянні з контролем.

Загалом тестовані 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіони не проявили протипухлинну активність, середні значення мітотичної активності становлять 99,23–104,84%. Можна відзначити помірний вплив сполук на окремі клітинні лінії раку нирок, легень, яєчників (табл. 1).

Таблиця 1. **Характеристика протиракової активності синтезованих сполук**

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин та їх мітотична активність на фоні сполук (%)
2b	104,84	74,89 ÷ 169,65	HOP-92 (рак легень) / 74,89
3a	99,23	76,58 ÷ 113,53	UO-31 (рак нирок) / 76,58
4a	100,94	69,54 ÷ 112,74	HOP-92 (рак легень) / 69,54
4b	99,49	67,47 ÷ 122,33	OVCAR-4 (рак яєчників) / 67,47
4e	102,96	74,48 ÷ 127,35	UO-31 (рак нирок) / 74,48
4h	102,12	76,37 ÷ 131,30	K-562 (лейкемія) / 76,37

Вивчення **антипротозойної активності** сполук **2a**, **3b**, **3c** проводили на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) та *Trypanosoma brucei brucei* (TBB). Як показник активності встановлено значення інгібуючої концентрації IC_{50} речовин за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук. Залежність відсотків росту клітин від концентрації сполук (діапазон від 10 мкг/мл до 0,625 мкг/мл) зображено на рис. 1.

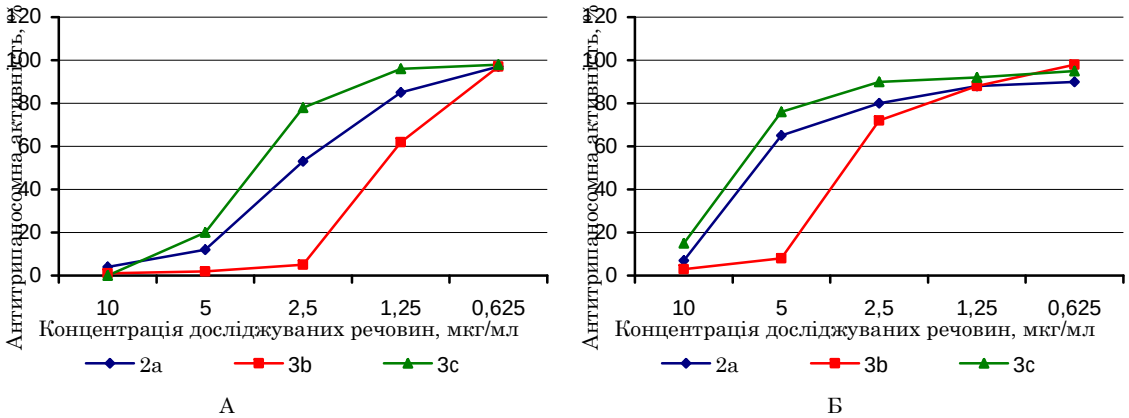


Рис. 1. **Залежність відсотків росту клітин TBG (А) і TBB (Б) від концентрації сполук 2a, 3b, 3c.**

Результати проведених досліджень показали, що дані сполуки проявляють високу активність на обох штамах паразитів. Водночас показники IC_{50} (TBG) для кожної сполуки вдвічі менші за відповідні показники IC_{50} (TBB), тобто чутливість клітин *Trypanosoma brucei gambiense* до дії сполук є вищою (табл. 2)

Таблиця 2. **Характеристика антипротозойної активності синтезованій сполук**

Сполука	*Trypanosoma brucei gambiense*		*Trypanosoma brucei brucei*		*TBG/TBB*
	IC_{50}[1], мкг/мл	SD[2]	IC_{50}, мкг/мл	SD	
2a	2,78	0,48	5,79	0,15	0,48
3b	1,44	0,07	3,09	0,05	0,46
3c	3,57	0,25	6,59	0,18	0,54

Примітка: [1]IC_{50} – середнє значення інгібуючої концентрації для трьох незалежних дослідів;
[2]SD – стандартне відхилення.

Загалом антитрипаносомна активність досліджуваних сполук є співмірною чи вищою в порівнянні з дією піразолінзаміщених тіазолідинонів, описаних нами раніше[1]. Тобто введення піразолінового фрагменту в 5 положення 4-тіазолідинового циклу, правдоподібно, є оправданим напрямком пошуку нових антипротозойних агентів.

Експериментальна хімічна частина. Спектри ПМР вимірювались на приладі «*Varian VXR-300*», розчинник DMSO-D6, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваним (±0,3%). 3,5-Діарил-2-піразоліни[19] (**1a-c**) синтезовані за методом, описаним раніше.

Загальна методика синтезу 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіонів (**2a-2c**). Суміш 0,005 моль сполуки **1** та 0,005 моль 5-бромо-2,4-тіазолідиндіону в 15 мл етанолу нагрівають протягом 30-60 хв. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився, відфільтровують,промивають етанолом та ефіром, висушують і перекристалізовують з оцтової кислоти.

Сполука 2a. Вихід 78%. Т.топл. 218–220°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 3,14дд (1H, $\underline{CH_2}$CH, *J*=17,8, 4,3 Hz), 3,82дд (1H, $\underline{CH_2}$CH, *J*=17,8, 11,5 Hz),

4,41дд (1H, CH_2CH, *J*=11,5, 4,3 Hz), 5,79 (с, 1H, CH), 7,42с, 7,48–7,61м, 7,83д, 7,90–7,94м, 8,05д (11H, аром).

Сполука 2b. Вихід 75%. Т.топл. 208–210°С.

Сполука 2c. Вихід 82%. Т.топл. 224–226°С.

Загальна методика синтезу 2-[5-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)- 2,4-тіазолідиндин -3-іл]-N-арилацетамідів (**3a-3c**). До суспензії 0,005 моль сполуки **2a** чи **2b** в 10 мл етанолу додають 0,005 моль КОН в 5 мл етанолу та 0,006 моль відповідного N-арилхлорацетаміду. Кип'ятять протягом 3 год. в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають етанолом та ефіром, висушують і перекристалізовують з суміші ДМФА-етанол.

Сполука 3a. Вихід 73%. Т.топл. 216–218°С.

Сполука 3b. Вихід 68%. Т.топл. 220–222°С.

Сполука 3c. Вихід 79%. Т.топл. 212–214°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 3,16дд (1H, CH_2CH, *J*=16,8, 4,1 Hz), 3,72с (3H, OCH_3), 3,82дд (1H, CH_2CH, *J*=16,8, 11,5 Hz), 4,45с (2H, CH_2), 4,51дд (1H, CH_2CH, *J*=11,5,4,1 Hz), 5,99 (с, 1H, CH), 6,94д, 7,49–7,63м, 7,88–7,95м, 8,10шс (15H, аром).

Загальна методика синтезу 3-гетерилметилен-5-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазоліди́ндіонів (**4a-4j**). До суспензії 0,005 моль сполуки **2a** чи **2b** в 10 мл етанолу додають еквімолярну кількість формальдегіду та відповідного циклічного аміну, перемішують протягом 1 год. при кімнатній температурі. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають етанолом та ефіром, висушують і перекристалізовують з суміші ДМФА-етанол.

Сполука 4a. Вихід 75%. Т.топл. 202–204°С.

Сполука 4b. Вихід 81%. Т.топл. 195–196°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 2,50м (4H, 2*CH_2), 3,38дд (1H, CH_2CH, *J*=16,7, 3,8 Hz), 3,51–3,54м (4H, 2*CH_2), 3,78с (3H, OCH_3), 3,81дд (1H, CH_2CH, *J*=16,7, 10,8 Hz), 4,34дд (1H, CH_2CH, *J*=10,8, 3,8 Hz), 5,09шс (2H, CH_2), 5,74с (1H, CH), 6,94д, 7,35д (4H, C_6H_4, *J*=8,0 Hz), 7,55–7,56м, 7,92–7,96м, 8–13с (7H, аром).

Сполука 4c. Вихід 75%. Т.топл. 185–187°С.

Сполука 4d. Вихід 80%. Т.топл. 214–216°С.

Сполука 4e. Вихід 72%. Т.топл. 168–170°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 2,31–2,40м (4H, 2*CH_2), 2,65шс (2H, CH_2), 3,16дд (1H, CH_2CH, *J*=16,5, 4,1 Hz), 3,44–3,51м (4H, 2*CH_2), 3,77с (3H, OCH_3), 3,81дд (1H, CH_2CH, *J*=16,5, 10,8 Hz), 4,33дд (1H, CH_2CH, *J*=10,8, 4,1 Hz), 4,55шс (2H, CH_2), 5,72с (1H, CH), 7,02д, 7,19–7,28м, 7,50–7,55м, 7,86–7,96м, 8,09с (16H, аром).

Сполука 4f. Вихід 81%. Т.топл. 220–222°С.

Сполука 4g. Вихід 71%. Т.топл. 182–184°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 1.02т (3H, CH_3), 2,41–2,44м (4H, 2*CH_2), 2,65–2,68м (4H, 2*CH_2), 3,14–3,25м (3H, CH_2CH, CH_2), 3,89дд (1H, CH_2CH, *J*=16,5, 11,2 Hz), 4,43дд (1H, CH_2CH, *J*=11,2, 4,8 Hz), 4,56шс (2H, CH_2), 5,79с (1H, CH), 7,43шс, 7,51–7,54м, 7,58–7,63м, 7,83–7,85м, 7,91–7,96м, 8,05с (11H, аром).

Сполука 4h. Вихід 79%. Т.топл. 211–212°С. ЯМР ^{1}H, δ, м.ч.: 1,99с (3H, CH_3), 2,66т (4H, 2*CH_2), 3,16дд (1H, CH_2CH, *J*=16,5, 4,1 Hz), 3,44т (4H, 2*CH_2), 3,87дд (1H, CH_2CH, *J*=16,5, 10,8 Hz), 4,46дд (1H, CH_2CH, *J*=10,8, 4,1 Hz), 4,62шс (2H, CH_2), 5,80с (1H, CH), 7,50–7,54м, 7,61д, 7,79д, 7,86–7,93м, 8,02с (11H, аром).

Сполука 4i. Вихід 73%. Т.топл. 216–217°С.

Сполука 4j. Вихід 69%. Т.топл. 194–196°С.

Висновки:

1. Взаємодією 3,5-діарилпіразолінів з 5-бромо-2,4-тіазолідиндіоном синтезовано неописані в хімічній літературі 5-піразолін-заміщені 4-тіазолідинони, які модифіковано в реакціях алкілювання та Манніха.
2. Проведено скринінг біологічної активності 5-(4,5-дигідропіразол-1-іл)-2,4-тіазолідиндіонів та встановлено, що зазначені сполуки не володіють протипухлинною дією, однак введення піразолінового фрагменту в 5 положення тіазолідину сприяє прояву антипротозойної активності. Сполуки **2a**, **3b**, **3c** характеризуються високою активністю *in vitro* на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* та *Trypanosoma brucei brucei*.

Автори статті висловлюють щиру подяку д-ру В.Л. Нарайанану (Dr. V.L. Narayanan, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене in vitro тестування протиракової активності синтезованих сполук.

Наукові дослідження проведені за підтримки гранта Президента України для обдарованої молоді (Договір №5/2011).

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. 62–66.
2. *Гаврилюк Д.Я.* Синтез, перетворення та біологічна активність нових спіранових та неконденсованих біциклічних похідних на основі 4-тіазолідонів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / *Д.Я. Гаврилюк*. – Л., 2007. – 20с.
3. *Гаврилюк Д.Я.* Синтез та вивчення протипухлинної активності нових 5-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-оксоети-ліден]-2,4-тіазолідиндіонів / *Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесик* // Фармацевтичний журнал – 2009. – №3. – С. 51–55.
4. *Зіменковський Б.С.* 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / *Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик*. Вінниця: Нова книга, 2004. – 106с.
5. *Камінський Д.В.* Синтез, перетворення та біологічна активність 4-азолідон-3-алканкарбонових кислот. Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня... канд. фарм. наук: 15.00.02 «фармацевтична хімія та фармакогнозія» / *Д.В. Камінський* –Л., 2009. – 20с.
6. *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. – 39с.
7. *Abdelall M.M.* A Convenient route to 1,3,4-thiadiazoles, 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.
8. 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.
9. *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. – P. 91–109.
10. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / *M.C. Alley, D.A Scudiero, P.A. Monks* [et al.] // Cancer Research. – 1988. – Vol.48. – P. 589–601.
11. *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. – №6. – P. 622–638.
12. *Hafez H.N.* Synthesis and antitumor activity of substituted triazolo[4,3-a]pyrimidin-6-sulfonamide with an incorporated thiazolidinone moiety / *H.N. Hafez, Abdel-Rahman B.A. El-Gazzar* // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 4143– 4147
13. Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinone and pyrimidine nucleoside–thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities / *X. Zhang, X. Li, D. Li* [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 6280–6283.
14. 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.
15. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF-α / *P.H. Carter, P.A. Scherle, J.A. Muckelbauer* [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 98, Iss. 21. – P. 11879–11884.
16. *Raz B.* The Alamar Blue asssay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (T.b. rhodesiense, T.b. gambiense) in vitro / *B. Raz, M. Iten, Y. Grether-Buhler* // Acta Trop. – 1997. – Vol. 68. – P. 139–147.
17. *Shoemaker R.H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / *R.H. Shoemaker* // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
18. Structure-activity relationship study of a novel necroptosis inhibitor, necrostatin-7 / *W. Zheng, A. Degterev, E. Hsu* [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2008. – Vol. 18, Iss. 18. – P. 4932–4935.
19. Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines / *E. Palaska, M. Aytemira, I.T. Uzbayb* [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 36. – P. 539–543.
20. Synthesis, docking, and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemi-carbazides and acylthiazolidones against Trypanosoma cruzi / *A.C. Leite, R. Souza de Lima, D. M. Moreira* [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 3749–3757.
21. 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.
22. Synthesis of new 4-azolidinones with 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole moiety and eva-luation of their antitumor activity in vitro / *D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky* [et al.] // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. – Lublin, Polonia. – 2010. – №3. – P. 107–110.
23. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / *R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminskyy* [et al.] // Biopolymers and cell. – 2011. – №.2. – P. 107–117.
24. 2-Thiazolylimino/heteroarylimino-5-aryli-dene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action / *A. Geronikaki, P. Eleftheriou, P. Vicini* [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 5221–5228.

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-(3-НАФТАЛЕН-2-ИЛ-5-АРИЛ-4,5-ДИГИДРОПИРАЗОЛ-1-ИЛ)-2,4-ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И АНТИПРОТОЗОЙНОЙ АКТИВНОСТЕЙ

Д.Я. Гаврилюк[1], Б.С. Зименковский[1], Н.И. Зелиско[1], Г.Н. Семенцив[1], Филипп Грелье[2], Р.Б. Лесык[1]
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого[1], г. Львов, Украина
Национальный музей истории природы[2], м. Париж, Франция

Резюме: Взаимодействием 3,5-диарилпиразолинов с 5-бромо-2,4-тиазолидиндионом осуществлен синтез новых неконденсированных соединений, что включают тиазолидиновый и пиразолиновый фрагменты. Проведено химическую модификацию полученных 5-(4,5-дигидропиразол-1-ил)-2,4-тиазолидиндионов по

*N*3 положению тиазолидинового цикла в реакциях алкиллирования и Манниха. Скрининг биологической активности 5-(4,5-дигидропиразол-1-ил)-2,4-тиазолидиндионов показал, что эти соединения не проявляют противоопухолевую активность, однако являются перспективными обьектами для поиска новых антитрипаносомных агентов.

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

UDC 615.012.1:547.789/.793

SYNTHESIS OF NEW 5-(3-NAPHTHALEN-2-YL-5-ARYL-4,5-DIHYDROPYRAZOL-1-YL)-THIAZOLIDINE-2,4-DIONE AND EVALUATION OF THEIR ANTITUMOR AND ANTIPROTOZOAL ACTIVITIES

D.Ya. Havrylyuk[1], B.S. Zimenkovsky[1], N.I. Zelisko[1], G.M. Semenciv[1], Philippe Grellier[2], R.B. Lesyk[1]
Danylo Halytsky Lviv National Medical University[1], Lviv, Ukraine
Museum National d'Histoire Naturelle[2], Paris, France

Summary: Based on the reaction of 3,5-diarylpyrazolines with 5-bromo-2,4-thiazolidinedione the synthesis of new non-condensed compounds with thiazolidine and pyrazoline fragments was carried out. Further chemical modification of synthesized 5-(4,5-dihydropyrazol-1-yl)-thiazolidine-2,4-diones in position N3 of thiazolidine cycle was performed in alkylation and Mannich reactions. A screening of biological activity revealed that these compounds have not antitumor activity, but they are promising objects for search of new antitrypanosomal agents.

Keywords: 4-thiazolidinones, pyrazolines, antitumor activity, antitrypanosomal activity.

Надійшла до редакції 27.06.2011 р.