

Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

4-ТІАЗОЛІДИНОНИ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ – ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

© **Б. С. Зіменковський, Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Роман, Р. Б. Лесик**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: синтез і вивчення біологічної активності неконденсованих систем із тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної медичної хімії. Особливостям хімії 4-тіазолідонів та бензотіазолів присвячено ряд оглядів, в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів і проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Мета огляду – спроба структуризації даних про синтез і біологічну активність гетероциклічних систем із тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами у молекулах для обґрунтування поглибленого вивчення зазначеного класу гетероциклічних сполук.

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідинони, бензотіазоли, біологічна активність.

Вступ. Пошук нових біологічно активних сполук як перспективних лікарських засобів є пріоритетним завданням сучасної фармацевтичної хімії. В останні десятиріччя підвищену увагу науковців серед гетероциклічних сполук, як об'єктів детального вивчення, викликають тіазолідини і особливо більш вузька група – функціонально заміщені 4-тіазолідони (2,4-тіазолідиндіони, 2-тіоксо-4-тіазолідони або роданіни, та 2-іміно-4-тіазолідони). Наведене зумовлено не тільки широкими можливостями для хімічної модифікації зазначених похідних, а передусім – різноплановим спектром фармакологічних активностей. Традиційними для зазначеного класу гетероциклів донедавна вважали антимікробну, фунгістатичну і протівірусну активності [1–4, 6]. Проте необхідно зазначити, що впровадження інноваційних технологій у процес створення молекули лікарського засобу сприяв ґрунтовному переосмисленню проблеми 4-тіазолідонів у сучасній фармацевтичній науці, особливо у контексті механізмів реалізації фармакологічного ефекту і векторів ймовірного застосування у клінічній практиці. Одним із ключових досягнень сучасної медичної хімії за останні десятиріччя стало відкриття афінітету гіпоглікемічних тіазолідиндіонів до сімейства PPAR-рецепторів [1, 4, 7]. У медичну практику впроваджено стимулятори ендогенного інсуліну, які є похідними тіазолідиндіону (троглітазон, піоглітазон, дарглітазон тощо). Структуризація даних та поглиблене вивчення зазначених лігандів дозволило досягнути значного прогресу не тільки в терапії інсулінонезалежного діабету

[3, 5, 8–10], а й окреслити та опрацювати нові напрямки створення інноваційних протипухлинних, протизапальних і серцево-судинних засобів [1, 4]. Ідентифіковано нові ланки впливу 4-тіазолідонів як потенційних хіміотерапевтичних агентів – афінітет до сімейства Vc1-2 пептидів, інгібування фактора ракового некрозу TNF α , блокування UDP-NMurNAc/L-Ala лігази та пептиддеформілази PDF2 (антимікробні засоби) тощо. 5-Ариліден-4-тіазолідони складної структури проходять II стадію клінічних досліджень як потенційні нестероїдні протизапальні засоби і мають небезпідставну перспективу для медичного застосування, враховуючи оригінальність їх механізму дії (подвійне інгібування циклооксигенази 2- і 5-ліпооксигенази). Серед різноманітних 4-тіазолідонів ідентифіковано сполуки-лідери з протипухлинною, антитиреоїдною, тромболітичною, антимікробною, антивірусною активностями тощо [1, 4, 11].

Останнім часом зростає інтерес науковців до хімії похідних тіазолідину з різноманітними гетероциклічними фрагментами у молекулах, зокрема з бензотіазольним залишком. Бензотіазоли характеризуються антимікробною, антигрибковою, антивірусною активностями [12, 16–18]. Для зазначеного класу проводили дослідження на протипухлинну та нейропротекторну активності [13, 19], серед наведених гетероциклів ідентифіковано потенційні інгібітори β_2 -адренорецепторів [20]. Якщо у ранніх роботах тематика бензотіазолзаміщених 4-тіазолідонів, в основному, була представлена мероціаніновими барвниками з протималярійною активністю, то за

останнє десятиліття ряд наукових колективів зуміли успішно поєднати потенціал "тіазолідинового" та "бензотіазольного" "каркасів" у дизайні "лікоподібних" молекул з різноманітним профілем фармакологічної дії, що свідчить про перспективу і актуальність такого підходу.

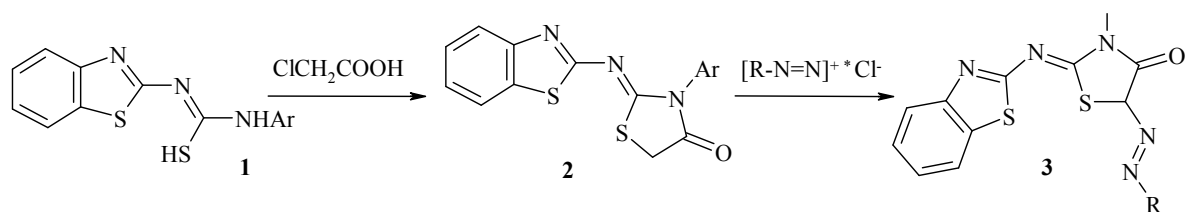
Особливостям хімії 4-тіазолідонів і бензотіазолів присвячено ряд фундаментальних оглядів [1, 2, 6, 21–23], в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів і проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Проте необхідно зазначити, що у наведених роботах бензотіазолзаміщені 4-тіазолідони як потенційні біологічно активні сполуки висвітлені достатньо спорадично, причому, в основному, як ланки загальної концепції базових гетероциклів, що не дозволяє одержати об'єктивної картини та цілісного уявлення про тематику. Тому метою даного огляду є спроба структуризації даних про синтез і біологічну активність гетероциклічних

систем з тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами в молекулах для обґрунтування поглибленого вивчення зазначеного класу гетероциклічних сполук.

Результати й обговорення. Методи синтезу та напрямки хімічної модифікації 4-тіазолідонів і споріднених гетероциклів з бензотіазольним фрагментом у молекулах

Одним із зручних методів синтезу неконденсованих систем з тіазолідиновим фрагментом у молекулі є використання реакції [2+3]-циклоконденсації заміщених тіосечовин як *S,N*-бінквелефілів із монохлороцтовою кислотою як еквівалентом діелектрофільного синтому $[C_2]^{2+}$. Так, при взаємодії бензотіазолілітіосечовини **1** з монохлороцтовою кислотою отримують похідні 2-бензотіазоліліміно-4-тіазолідонів (**2**). Синтезовані сполуки є метиленактивними гетероциклами, що дозволяє одержати ряд 5-заміщених похідних **3** при взаємодії з солями діазонію [24].

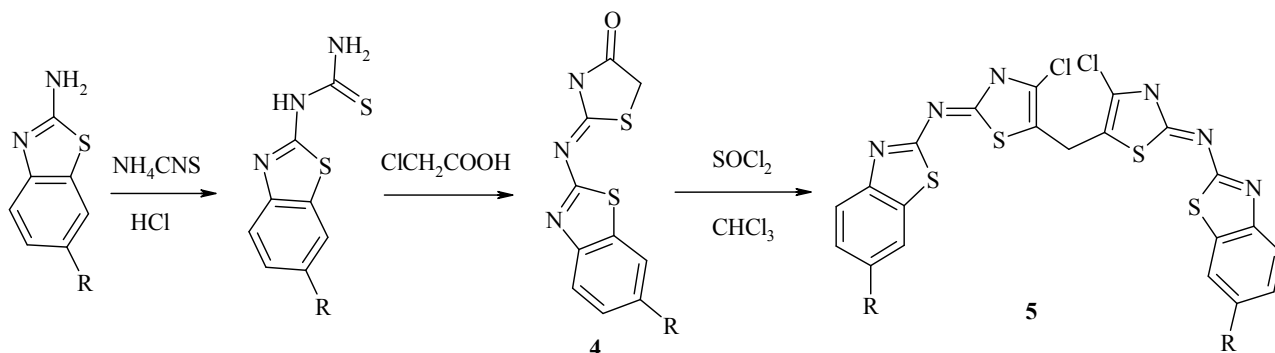
Схема 1



Продовжуючи розвиток даної тематики В. R. Chaudhari із співавт. [12] встановили, що 2-бензотіазоліліміно-4-тіазолідони (**4**) при взає-

модії з тіонілхлоридом у середовищі хлороформу утворюють симетричні неконденсовані гетероциклічні системи **5** за схемою:

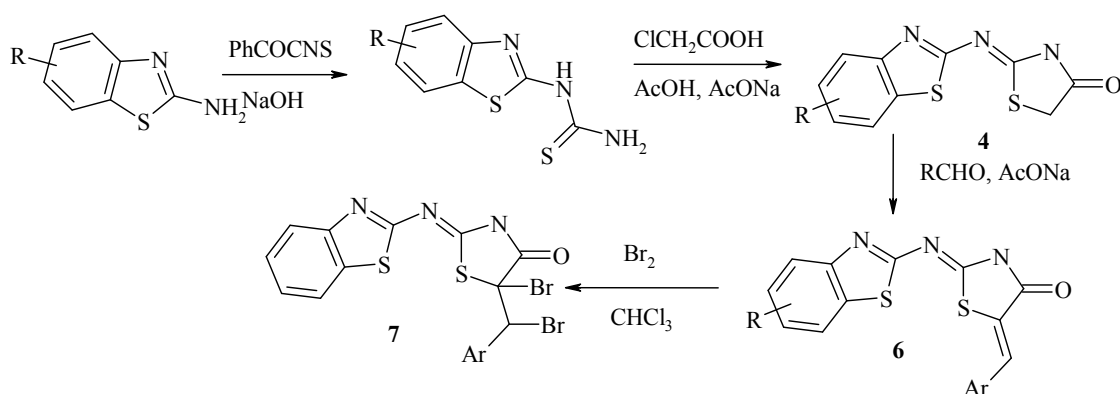
Схема 2



Р. N. Dhall із співавт. також здійснили синтез 2-бензотіазоліліміно-4-тіазолідонів (**4**) [25], які утилізовано в реакції Кньовенагеля з ароматичними альдегідами з одержанням серії 5-ариліденпохідних **6**. Автори встановили, що зазначені 5-ариліденпохідні при взаємодії з бромом у середовищі хлороформу утворюють відповідні дибромпохідні **7** за подвійним зв'язком ариліденового фрагмента.

Шляхом використання 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону в реакції амінолізу з 2-аміно-6-метилбензотіазолу здійснено синтез 2-(6-метилбензотіазол-2-іліміно)-4-тіазолідону (схема 4). Для сполуки **8** запропоновано альтернативний метод синтезу. Встановлено, що взаємодія хлорацетамідів із тіоціанатами не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить із спонтанною гетероциклізацією з утворенням 4-тіазолідонового

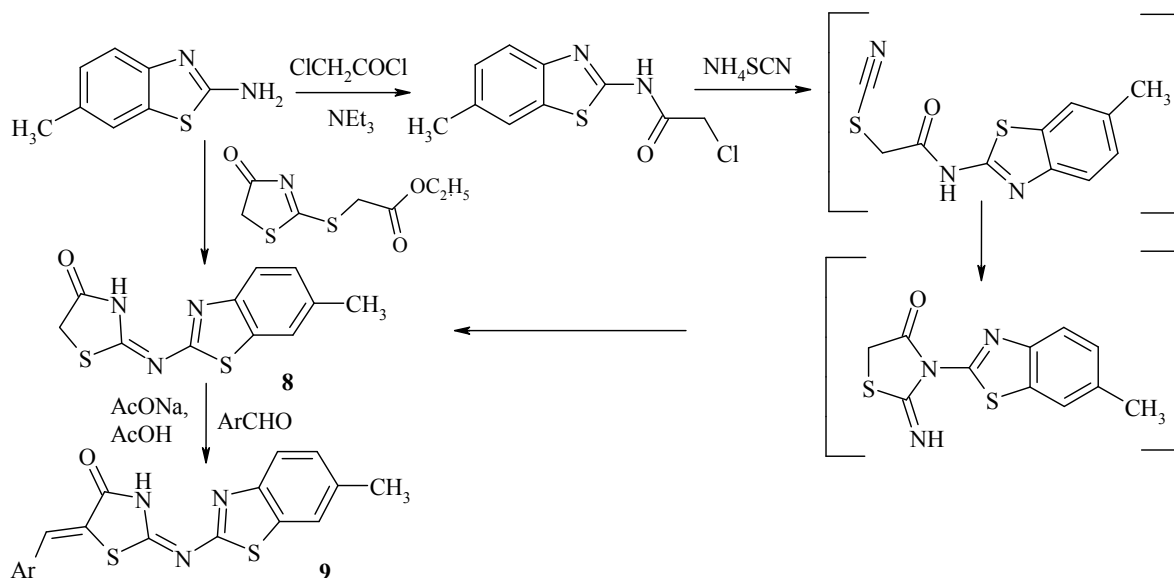
Схема 3



циклу з наступною рециклізацією, яка супроводжується міграцією замісників в положеннях 2 і 3 [26, 27]. Аналогічну картину спостерігали при взаємодії тиоціанату амонію з *N*-(6-метилбензотіазол-2-

іл)-2-хлорацетамідом у середовищі ацетону, що дозволило одержати з вищим виходом (82%) цільову сполуку **8** [30]. На основі **8** одержано 5-ариліденпохідні **9** за реакцією Кньовенагеля.

Схема 4

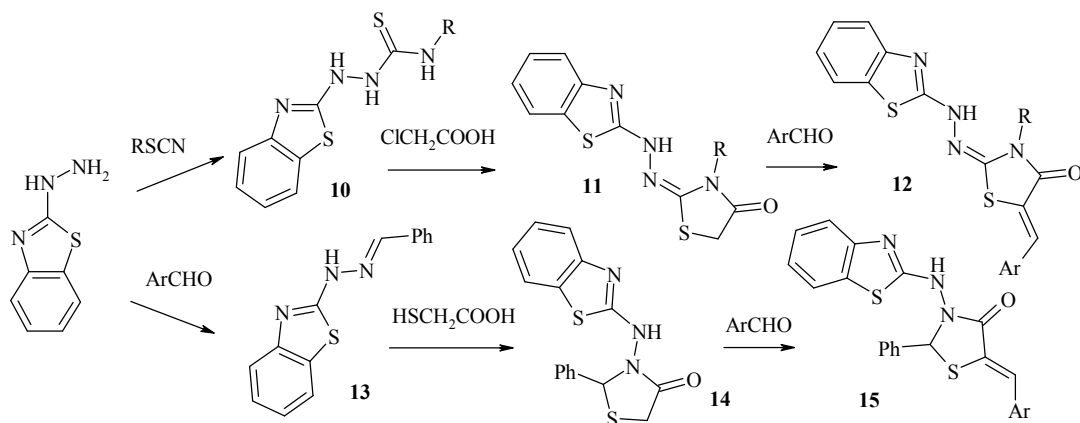


В. К. Garnaik із співавт. для молекулярного дизайну нових 4-тіазолідинонів із бензотіазольним фрагментом у молекулах як вихідний реагент також обрали 2-гідразинобензотіазол. Так, взаємодією 2-гідразинобензотіазолу з тиоціанатом калію і фенілізотиоціанатом автори одержали відповідні тіосемікарбазиди **10**, які утилізовано у класичній реакції [2+3]-циклоконденсації з монохлороцтовою кислотою з утворенням 2-(бензотіазоліл-2)-гідразоноіл-4-тіазолідонів (**11**). Крім того, 2-гідразинобензотіазол легко утворює гідразон **13** з бензальдегідом, який при взаємодії з меркаптооцтовою кислотою зазнає гетероциклізації до 3-(бензотіазоліл-2')-аміно-2-феніл-4-тіазолідону (**14**). Синтезовані похідні тіазолідонів **11**, **14** є метиленактивними гетероциклами, тому успішно апробовані в реакціях з ароматичними аль-

дегідами в середовищі оцтової кислоти з утворенням відповідних 5-ариліденпохідних (**12**, **15**). Необхідно також зазначити, що реакційна здатність 3-(бензотіазоліл-2)-аміно-2-феніл-4-тіазолідону в конденсації Кньовенагеля у середовищі оцтової кислоти в присутності слабкої основи, на нашу думку, викликає певний сумнів і є дискусійним твердженням авторів. Відомо, що 2-арил-4-тіазолідони в таких умовах не реагують і чи не єдиним вирішенням зазначеної проблеми є використання алкогалів лужних металів як каталізаторів у середовищі спирту або мікрохвильового опромінення [28].

М. М. Kandeel [14] у своїй роботі наводить класичний підхід до синтезу 5-заміщених похідних роданіну з використанням реакційної здатності метиленової групи в положенні 5 тіазолідино-

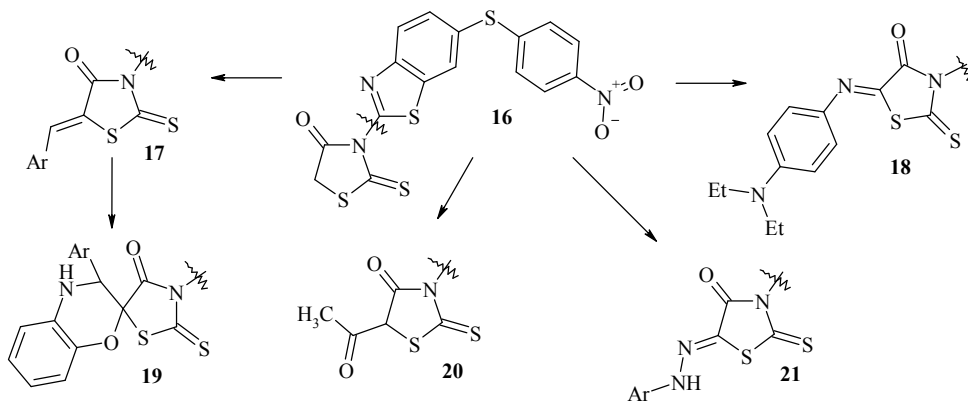
Схема 5



вого циклу (схема 6). Гетерилзаміщене похідне роданіну **16**, одержане дитіокарбамінатним методом на основі 2-аміно-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу, автор вводив у реакції з ароматичними альдегідами з утворенням 5-ариліденопохідних (**17**). Бромування останніх в хлороформі одержано дибромпохідні, які конденсовано з

о-амінофенолом з утворенням сполуки **19**. Взаємодія вихідної сполуки з 4-діетиламініонітробензолом у спирті призводить до утворення 5-арилімінопохідного **18**, а нагрівання з ацетилхлоридом в бензолі – до 5-ацетил-3-R-роданіну (**20**). Автор також одержав ряд продуктів конденсації **21** з солями діазонію:

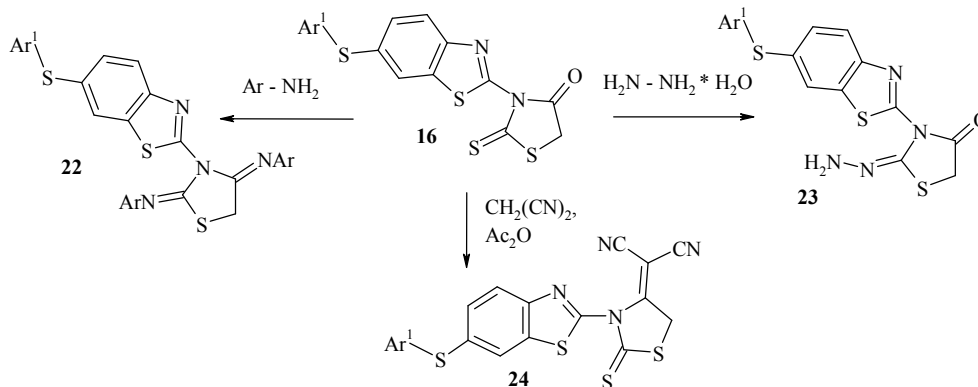
Схема 6



У подальшій роботі [29], продовжуючи вивчення неконденсованих гетеросистем з бензотіазольним та тіазолідиновим фрагментами, автор здійснив конденсацію 2-(2-тіоксо-4-оксо-тіазолідин-3-іл)-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу (**16**) з двома еквівалентами ароматичних амінів

з утворенням відповідних 2-(2,4-діарилімінотіазолідин-3-іл)-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолів (**22**); при взаємодії **16** з гідрозингідратом одержано гідрозон **23**, а з малонітрилом у киплячому оцтовому ангідриді – відповідний динітрил **24**:

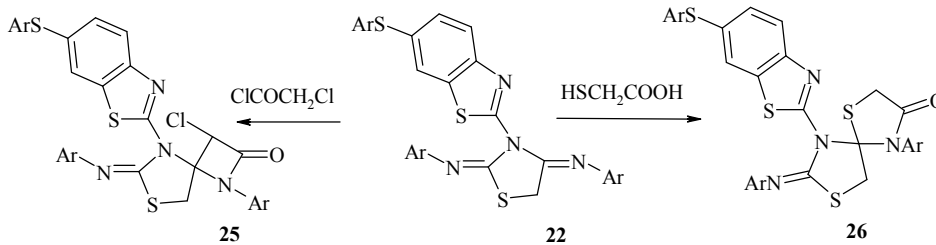
Схема 7



2,4-Діарилімінотіазолідин-3-ілбензотіазоли (**22**) піддавали реакціям гетероциклізації з хлорацетилхлоридом у діоксані і з тiogліколевою кислотою в сухому бензолі, що призвело до утворення відповідних спіросполук: 2-[спіро(азе-

тидин-4',4-тіазолідин)-1'-арил-3'-хлоро-2'-оксо-2-ариліміно-3-іл]-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу (**25**) та 2-[спіро(тіазолідин-2',4-тіазолідин)-3'-арил-4'-оксо-2-ариліміно-3-іл]-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу (**26**) згідно зі схемою 8.

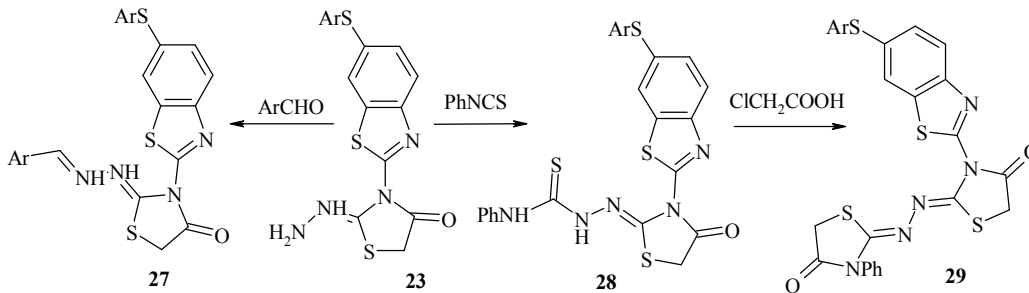
Схема 8



Попередньо одержаний гідразон **23** легко вступає у конденсацію з ароматичними альдегідами з утворенням продукту **27**, а з фенілізотіоціанатом утворює відповідний фенілтіосемікарбазон **28** як проміжний реагент для дизайну

поліциклічних неконденсованих похідних біс-4-тіазолідону з бензотіазольним фрагментом у молекулі **29** в реакції [2+3]-циклоконденсації з монохлороцтовою кислотою [29].

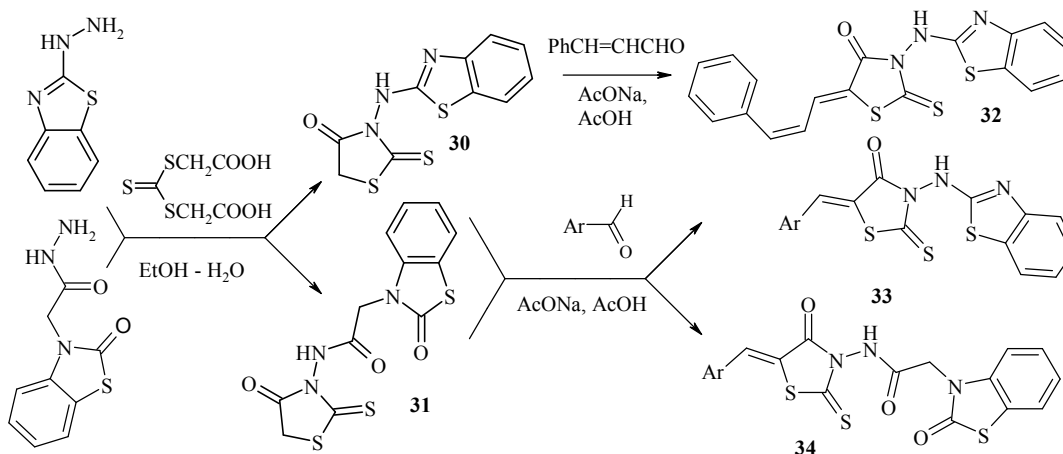
Схема 9



Синтез структурно близьких 3-бензотіазолзаміщених 2-тіоксо-4-тіазолідонів (роданінів) здійснено методом Гольмберга, що базується на використанні тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти і включає реакції амінолізу та [2+3]-циклоконденсації [30, 31]. На основі 2-гідразинобен-

зотіазолу та гідразиду 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти одержано 3-(бензотіазол-2-іламіно) роданін **30** та 2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)ацетамід **31**, які утилізовано в реакції Кньовенагеля з утворенням 5-іліденопохідних **33-34** (схема 10).

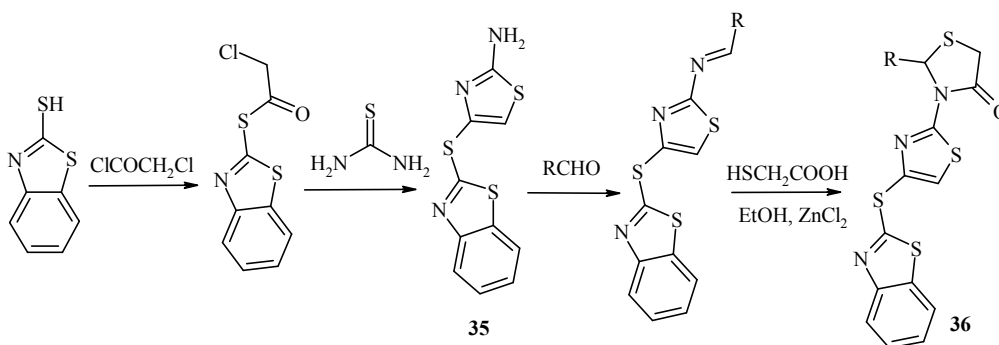
Схема 10



Т. Sing із співавт. [18] здійснили синтез трициклічних неконденсованих гетероциклічних ансамблів із тіазолідиновим, бензотіазольним і

4-тіазолідоновим фрагментами (**36**) через стадію одержання 2-аміно-1,3-тіазол-4-ілтіобензотіазолу (**35**):

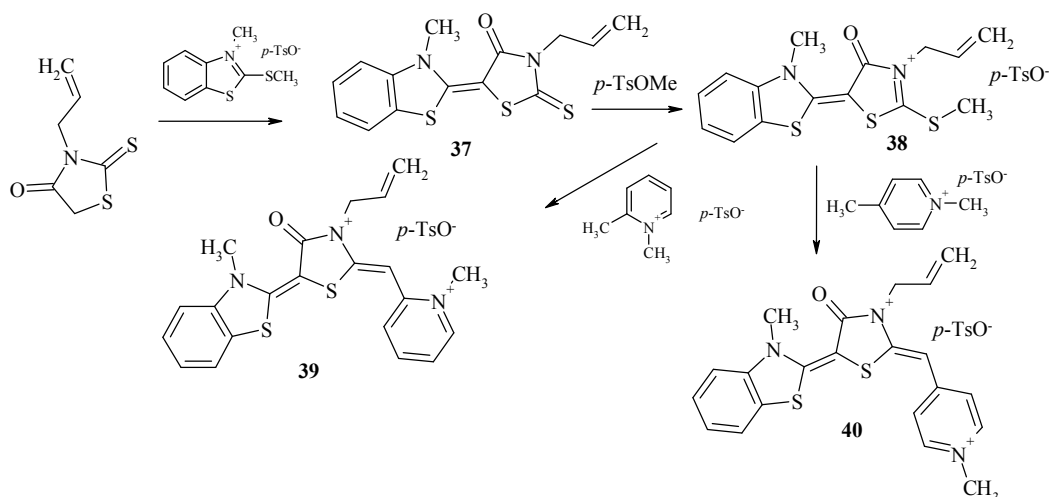
Схема 11



Одним з підходів до синтезу 5-гетерилзаміщених роданінів є одержання мероціанових барвників, які є перспективними об'єктами для досліджень у галузі сучасної медичної хімії як потенційні протималарійні лікарські засоби (схема 12). Синтез зазначених сполук можна проілюструвати наступним прикладом. Нейтральний мероціанін **37** одержують конденсацією 3-алілроданіну та тiazолієвої солі, яка є продуктом

реакції 2-метилтіобензотіазолу і метил *p*-толуолсульфонату, в присутності тріетиламіну при 0 °С. *S*-Метилування мероціаніну **37** метил-*p*-толуолсульфонатом проходить з високим виходом при температурі 120 °С. Одержаний продукт алкілювання **38** використовують для синтезу роданінів взаємодією з толуолсульфонатами 1,2- (**39**) та 1,4-диметилпіридинію (**40**) в присутності тріетиламіну [32].

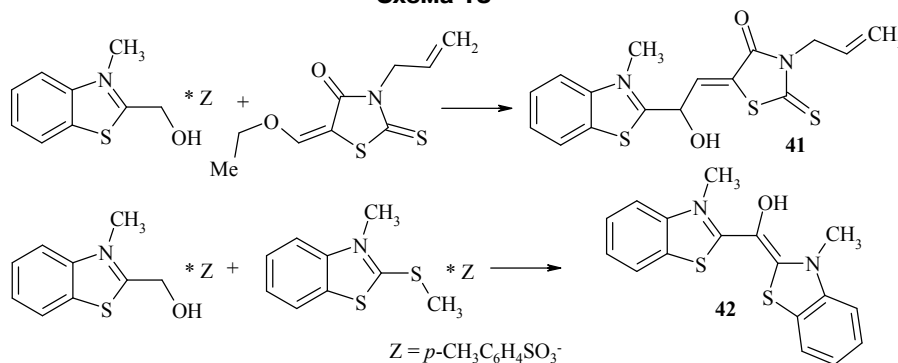
Схема 12



При взаємодії толуолсульфонату 2-гідроксиметил-3-метилбензотіазолу з 3-аліл-5-етоксиметил-2-тіазолідин-4-оном у присутності тріетиламіну в етанолі одержано неконденсовану ге-

тероциклічну сполуку **41**, тоді як при взаємодії вихідної сполуки з 3-метил-2-метилтіобензотіазол-толуолсульфонатом утворюється несиметричний біс-бензотіазол **42** [33].

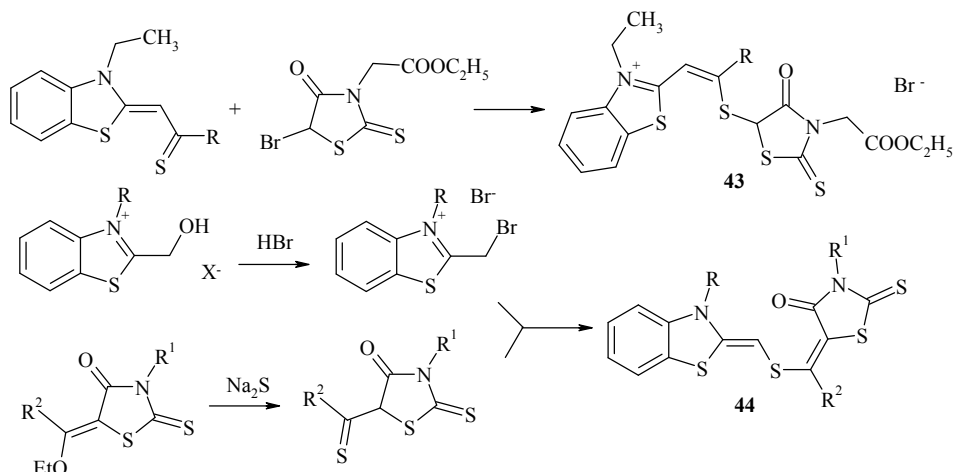
Схема 13



У ранніх роботах, присвячених пошуку нових неконденсованих систем із бензотіазольним та 4-тіазолідоновим фрагментами як мероціанових барвників, Е. В. Knott і Р. А. Jeffreys здійснили конденсацію 3-етил-2-тіоформілметилбензо-

тіазоліну з 3-заміщеним 5-бромроданіном з утворенням сполуки **43**. При взаємодії 2-бромметилбензотіазолу з тіазолідонвмісними тіокетонами автори одержали структурно близькі до **43** біциклічні гетеросистеми **44** [34].

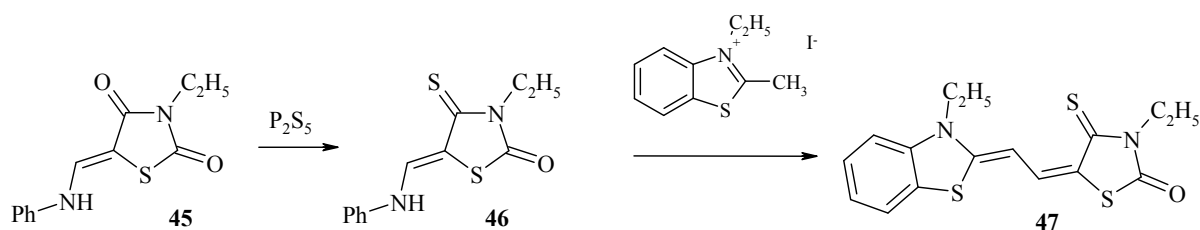
Схема 14



Вивченню диметинмероціанінів присвячена робота С. Ф. Хейфеца та Н. Н. Свешнікова, в якій автори описують синтез нових неконденсованих систем на основі 3-етил-5-анілінометилтіазолідиндіону-2,4 (**45**). Зазначений реагент легко тіо-

нується з пентасульфідом фосфору в піридині при 100 °С з утворенням **46**. При наступній конденсації **46** з йодоетилатом 2-метилбензотіазолу утворюється 3-етил-5-(3'-етилбензотіазолініліден-2'-етиліден)тіазолідинтіон-4-он-2 (**47**) [35].

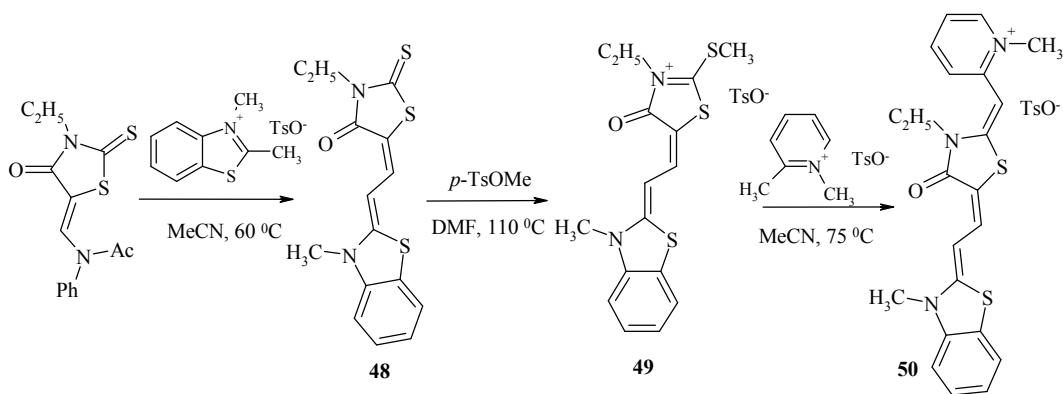
Схема 15



Пошук нових потенційних біологічних агентів на основі мероціанінів є актуальним і на сьогодні. Так, японські вчені [36], ґрунтуючись на раніше описаних методиках синтезу, одержали групу біциклічних систем з роданіновим фраг-

ментом та здійснили їх хімічну модифікацію для пошуку антималярійних засобів. На основі мероціаніну **48** шляхом взаємодії з метил-*p*-толуенсульфонатом отримали **49**, який реагує з піколіновою сіллю з утворенням **50** за схемою 16.

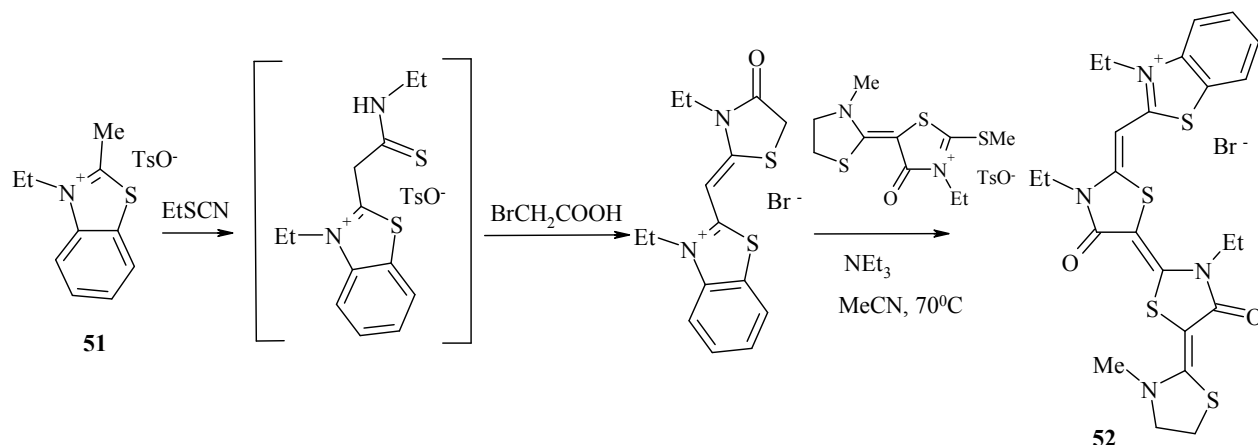
Схема 16



Автори також здійснили синтез тетрациклічних неконденсованих систем з бензотіазольним фрагментом, використовуючи як вихідну сполуку сіль бензотіазолу **51**, яку піддавали поста-

дійному перетворенню з етилізотіоціанатом та бромцтовою кислотою. При наступній конденсації двох біциклічних гетеросистем одержано кінцеву поліциклічну систему **52**.

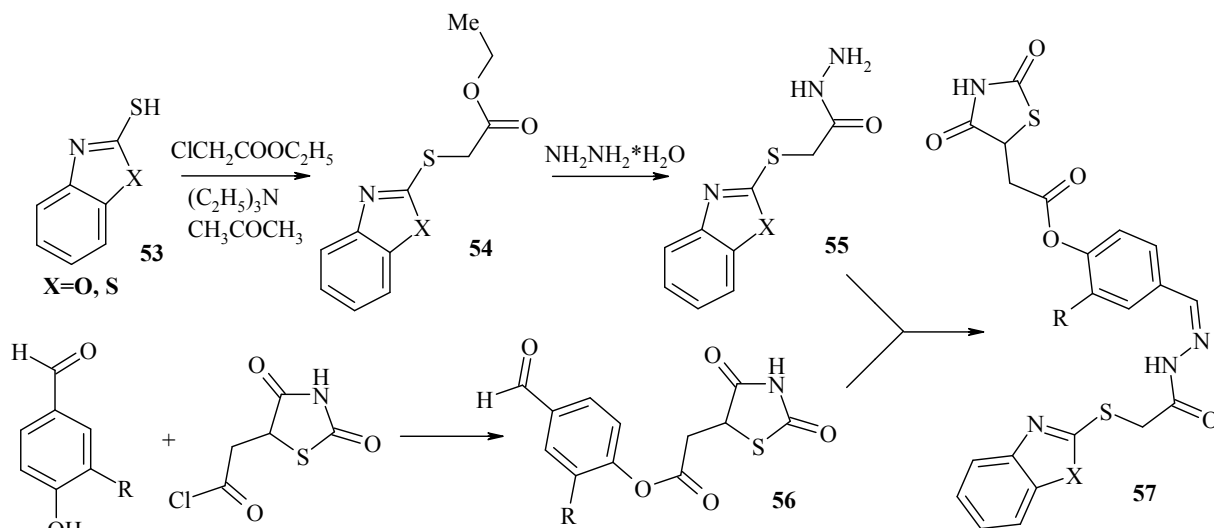
Схема 17



Ще одним напрямком синтезу похідних 4-тіазолідонів з бензотіазольним фрагментом у молекулах є одержання 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідрозонів бензотіазол-2-тіоацетатних кислот, структура яких відповідає вимогам до потенційних лігандів PPAR γ -рецепторів. Вихідними речовинами були 2-меркаптобензотіазол (каптакс) і 2-меркаптобензоксазол (**53**), алкілюванням яких етилхлорацетатом одержано етилові естри бензотіазол-2-тіооцтових кислот (**54**) як проміжні сполуки для синтезу у реакції гідразінолізу гідразидів **55**. Іншим структурним фрагментом для моделю-

вання потенційних агоністів PPAR γ -рецепторів автори обрали 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіди (**56**), одержані взаємодією хлорангідриду 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти з *p*-оксибензальдегідом, ваніліном та 3-етокси-4-оксибензальдегідом в умовах модифікованої реакції Шоттена-Баумана. При взаємодії наведених вище гідразидів бензотіазол-2-тіооцтових кислот та оксизаміщених бензальдегідів одержано ряд нових неконденсованих гетероциклічних систем з тіазолідиновим і бензотіазольними фрагментами **57** згідно зі схемою [37].

Схема 18



Фармакологічний потенціал похідних тіазолідинів із бензотіазольним фрагментом у молекулах

Поєднання тіазолідинового циклу з бензотіазольним фрагментом в одній молекулі є достатньо перспективним напрямком пошуку нових

біологічно активних сполук, оскільки різні як тіазолідини, так і бензотіазоли характеризуються значним потенціалом у фармакологічному плані і належать до так званих "привілейованих структур" (з англійської "privileged scaffolds") в су-

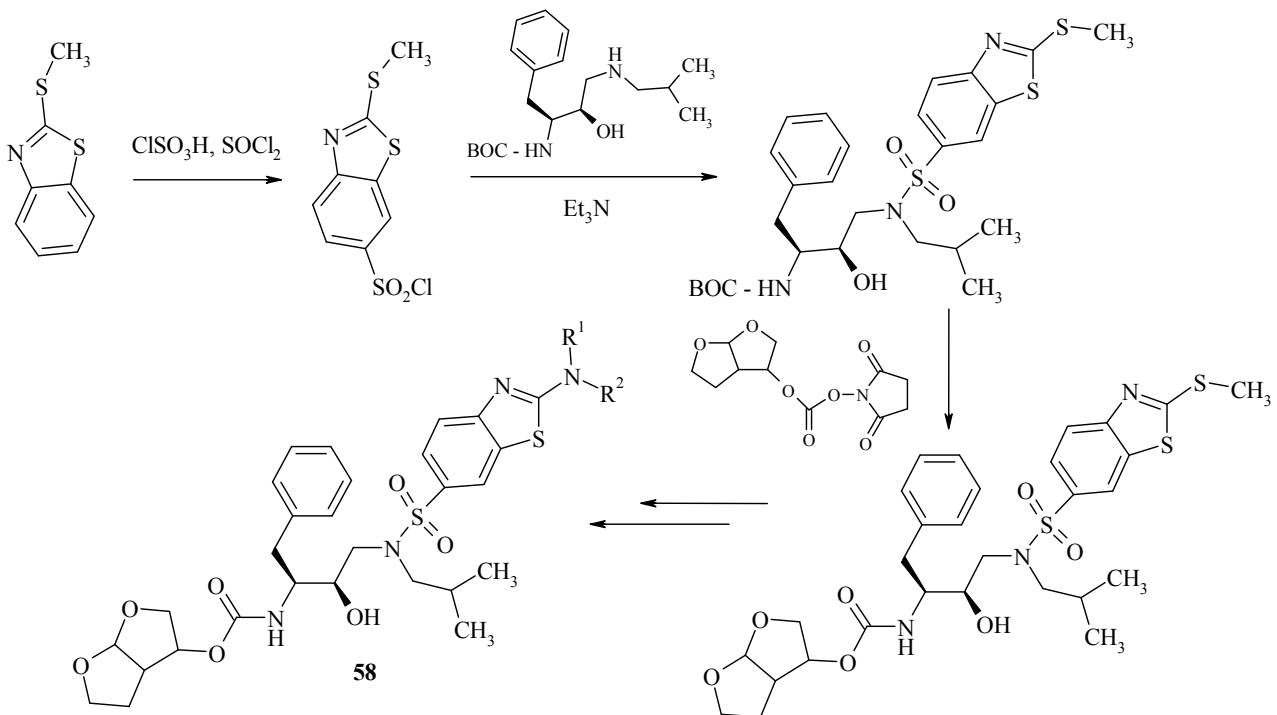
часній медичній хімії. Для зазначених гетеросистем ідентифіковано антимікробну, протигрибкову [12, 17, 18], протималярійну [16, 36] і протипухлинну активності [19] тощо.

Поєднання 4-тіазолідонового і тіазольного, бензотіазольного чи ряду інших гетероциклічних фрагментів є популярним методом пошуку нових антимікробних агентів [18, 26, 38, 39]. Крім того, значну увагу науковців приділяють пошуку серед похідних тіазолідонів із бензотіазольним фрагментом потенційних біологічно активних сполук із противірусною активністю. Так, в ряді робіт, опублікованих останнім часом, представлено результати активності зазначених похідних до вірусу СНІДу, що пов'язують з можливістю інгібування HIV-1 інтегрази [40]. Слід відмітити, що для наведених сполук вплив на прояв ак-

тивності мала будова гетероциклічних фрагментів у положенні 3 тіазолідонового циклу. Серед активних сполук ($IC_{50} < 100 \mu M$) ідентифіковано *N*-бензотіазол-2-іл-4-(4-оксо-5-тіофенметиліден-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-бутирамід, для якого значення IC_{50} становило $98 \mu M$.

Ще одним напрямком дизайну нових молекул з активністю проти ВІЛ-інфекції розглядають можливість інгібування HIV-1 протеази [41]. Так, запропоновано синтез і вивчення ряду нових похідних бензотіазолілсульфонамідів **58** як потенційних інгібіторів HIV-1 протеази полірезистентних штамів вірусу СНІДу. Серед синтезованих сполук виділено високоактивні речовини (rEC_{50} становить 7,5-8), які рекомендовані для подальших поглиблених доклінічних досліджень.

Схема 19



Одним із найважливіших і найуспішніших останнім часом напрямків біологічного скринінгу похідних тіазолідонів є пошук інноваційних протипухлинних агентів [1]. Антинеопластичні властивості тіазолідонів і споріднених гетероциклів, а також перспективу їхнього впровадження в онкологічну практику, пов'язують з афінитетом до серії протипухлинних біомішеней, серед яких ензим JSP-1 [42], фактор ракового некрозу $TNF\alpha$ [43], біокомплекс $Vcl-X_L-VH3$ [44] тощо. Ряд похідних 4-тіазолідону є запатентованими протипухлинними агентами [45-47]. Sh. Kurakata зі співавт. [48] здійснили синтез ряду неконденсованих гетероциклічних сполук з 2,4-діоксоті-

азолідоновим та бензimidазольним фрагментами, що проявляють протипухлинну дію на клітині раку шлунка, товстого кишківника та легень людини.

В останні роки зростає інтерес науковців до гетероциклічних похідних з бензотіазольним фрагментом як потенційних протипухлинних засобів. Серед зазначеного класу гетероциклів ідентифіковано сполуку MKT 077, яка є зареєстрованим протипухлинним агентом [49]. Дослідження інших гетерилзаміщених бензотіазолів підтверджують перспективу пошуку інноваційних протипухлинних засобів серед даного класу сполук [13, 19, 50].

15. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidonones / P. Vicini, A. Geronikali, K. Anastasia [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2006. – Vol. 14. – P. 3859–3864.
16. Synthesis and antimalarial efficacy of aza-fused rhodacyanines in vitro and in the P. berghei mouse model / K. Takasu, K. Pudhom, M. Kaiser [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49. – P. 4795–4798.
17. Synthesis of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and antiparasitic agents / A. Mahran, S.M.F. El-Nassry, S.R. Allam [et al.] // *Pharmazie*. – 2003. – Vol. 58. – P. 527–530.
18. Synthesis of new thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and thiazolyazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal, and antibacterial agents / T. Singh, V.K. Srivastava, K.K. Saxena [et al.] // *Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences*. – 2006. – Vol. 339. – P. 466–472.
19. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents / M. Yoshida, I. Hayakawa, N. Hayashy [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15. – P. 3328–3332.
20. Pat. WO 2006/056471 A1, GB C07D 277/68; A61K 31/428; A61P 11/00. 5-Hydroxy-benzothiazole derivatives having beta-2-adrenoreceptor agonist activity / Fairhurst R. A.; applicant Novartis Pharma GmbH. – № PCT/EP2005/012686; international filing date 28.11.2005; international publication date 1.06.2006.
21. Brown C. F. 4-Thiazolidones / C. F. Brown // *Chemical Review*. – 1961. – Vol. 61. – P. 463–521.
22. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензотиазола / О. Ф. Кочинова, И. В. Зубкова, В. П. Черних [и др.]. – Харьков: Издательство НФАУ, 2000. – 158 с.
23. Bondock S. Recent trends in the chemistry of 2-aminobenzothiazoles / S. Bondock, W. Fadaly, M. A. Metwally // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2009. – Vol. 30. – P. 74–107.
24. Synthesis of some 3-aryl-2-(substituted)-benzothiazol-2-ylimino-4-thiazolidones / P. Ram, K. S. L. Srivastava, R. Lakhan [et al.] // *Indian Journal of Applied Chemistry*. – 1969. – Vol. 32, № 5. – P. 279–283.
25. Dhal P.N. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Part-II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2'-yl-imino)-4-thiazolidinones and their brominated products / P. N. Dhal, T. E. Achary, A. Nayak // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 1974. – Vol. LI. – P. 931–933.
26. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship / P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti [et al.] // *Bioorg. Med. Chem*. – 2008. – Vol. 16. – P. 3714–3724.
27. 2-Thiazolylimino/heteroarylimino-5-arylidene-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.
28. Studies on thiazolidinones. Part.-XIX. Synthesis of thiazolidinones and their derivatives from 2-hydrazinobenzothiazole / B. K. Garnaik, N. Mishra, M. Sen [et al.] // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 1990. – Vol. 67. – P. 407–408.
29. Kandeel M.M. Some reactions on 2-(2-thioxo-4-oxo-thiazolidin-3-yl)-6-(4-nitrophenylthio)benzothiazole / M. M. Kandeel // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. – 2000. – Vol. 156. – P. 225–238.
30. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – P. 5012–5021.
31. Мосула Л. М. Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину з бензтіазольним фрагментом у молекулах: автореф. дис. ... фармац. наук: спец. 15.00.02. / Л. М. Мосула. – Львів, 2010. – 20 с.
32. Rhodacyanine Dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity / K. Takasu, H. Inoue, H.-S. Kim [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 995–998.
33. Jeffreys R. A. Some dyes derived from 2-Hydroxymethylbenzothiazole. / R. A. Jeffreys // *Journal of Chemical Society*. – 1954. – P. 503–505.
34. Knott E. B. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. Attempts to prepare sulphide analogues of merocyanines / E. B. Knott, R. A. Jeffreys // *Journal of Chemical Society*. – 1955. – P. 927–933.
35. Хейфец С. Ф. О некоторых мероциановых красителях, производных 3-этилтиазолидинтион-4-она-2 / С. Ф. Хейфец, Н. Н. Свешников // *Химия гетероциклических соединений*. – 1968. – № 2. – С. 236–239.
36. Synthesis of three classes of rhodacyanine dyes and evaluation of their in vitro and in vivo antimalarial activity / K. Pudhom, K. Kassai, H. Terauchi [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14. – P. 8550–8563.
37. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензозол-2-тіоацетатних кислот / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // *Фармацевтичний журнал*. – 2006. – № 2. – С. 53–58.
38. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, A. Ozdemir [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 39. – P. 267–272.
39. Sharma R. Synthesis of various izoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest / R. Sharma, D. P. Nagda, G. L. Talesara // *ARKIVOC*. – 2006.(i) – P. 1–12. (ISSN 1424-6376).
40. b-Diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors / R. Dayam, T. Sanchez, O. Clement [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 48, № 1. – P. 111–120.
41. Design of HIV-1 protease inhibitors active on multidrug-resistant virus / D. L. N. G. Surleraux, H. A. de Kock, W. G. Verschuere [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 48, № 6. – P. 1965–1973.
42. Cutshall N. S. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1 / N. S. Cutshall, C. O'Day, M. Prerzhdo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15, № 14. – P. 3374–3379.
43. Photochemically enhanced binding of small molecules

to the tumor necrosis factor receptor – 1 inhibits the binding of TNF- α / P. H. Capter, P. A. Scherle, J. A. Muchelbauer [et al.] // The Proceedings of the National Academy of Sciences (US). – 2001. – Vol. 98. – P. 11879–11884.

44. Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-xl / A. Degterev, A. Lugovskoy, M. Cardone [et al.] // Nature Cell Biology. – 2001. – № 3. – P. 173–182.

45. Pat. WO 03/094916 A1, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00, 29/00. Methods of using thiazolidine derivatives to treat cancer or inflammation / Zhang Z.; Daynard T.S.; Kalmar G.B.; applicant Kinetek Pharmaceuticals, INC. – № PCT/CA03/00682; international filling date 08.05.2003; international publication date 20.11.2003.

46. Пат. 35653 Україна, МПК (2006), CO7D 233/00. 2-(4-Ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетаміди, що володіють протилейкемічною активністю / Камінський Д. В., Лесик Р. Б., Зіменковський Б. С. [та ін.]; заявник і власник патенту ЛМНУ імені Данила Галицького. – № у 200806322; заявл. 13.05.08; опубл. 25.09.08, Бюл. №18.

47. Пат. 15951 Україна, МПК (2006), CO7D 2777/00. 5-Феніл-6,6а-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-2'-хлорфенілметиліден)-4'-тіазолідин-2'-он, що виявляє протипухлинну активність / Гаврилюк Д. Я., Лесик Р. Б.; заявник і власник патенту ЛМНУ імені Данила Галицького. – № у 2006 01341; заявл. 10.02.06; опубл. 17.02.06, Бюл. № 7.

48. Pat. EP 1197211 A1, A61K 31/427, A61P 35/00. Preventive and therapeutic agents for cancer. / Kurakata Sh., Fujiwara K., Fujita T.; applicant Sankyo Company, Limited Tokyo. – № 00946418; international filling date 19.07.2000; international publication date 17.04.2002, Bull. 2002/16.

49. Structure – activity of novel rhodacyanine dyes as antitumor agents / M. Kawakami, K. Koya, T. Ukai [et al.] / Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 37. – P. 197–206.

50. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines / S. H. L. Kok, R. Gambari, C. H. Chui [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 16. – С. 3626–3631.

4-ТІАЗОЛІДИНОНЫ С БЕНЗОТІАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ – ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Б. С. Зіменковський, Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Роман, Р. Б. Лесик

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: синтез и изучение биологической активности неконденсированных систем с тиазолидиновым и бензотиазольным фрагментами является обоснованным и перспективным направлением современной медицинской химии. Особенности химии 4-тиазолидинонов и бензотиазолов описаны в ряде обзоров, в которых рассмотрены основные подходы к синтезу производных данных гетероциклов и проанализированы особенности их фармакологического действия. Целью данного обзора является попытка структурирования данных о синтезе и биологической активности гетероциклических систем с тиазолидиновым и бензотиазольным фрагментами в молекулах для обоснования углубленного изучения указанного класса гетероциклических соединений.

Ключевые слова: синтез, 4-тиазолидиноны, бензотиазолы, биологическая активность.

4-THIAZOLIDINONE WITH BENZOTHIAZOLE FRAGMENT – THE MAIN APPROACHES TO THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

B. S. Zimenkovskiy, D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula¹, O. M. Roman, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halyskyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the synthesis and evaluation of the biological activity of non-condensed systems with thiazolidine and benzothiazole fragments are reasonable and promising direction in modern medicinal chemistry. The features of chemistry of 4-thiazolidinones and benzothiazoles were described in a number of reviews in which the main approaches to the synthesis of mentioned heterocycles and their pharmacological action were analyzed. The purpose of this review is an attempt to systematization of the data about the synthesis and biological activity of heterocyclic systems with thiazolidine and benzothiazole fragments in the molecules for justification of the in-depth study of this class of heterocyclic compounds.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinones, benzothiazoles, biological activity.