

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

*На правах рукопису*

ДОБРОВОЛЬСЬКА АЛІНА МИКОЛАЇВНА  
СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ РЯДУ  
5-АРИЛ/АЛКІЛАРИЛ/ГЕТАРИЛАМІНОМЕТИЛЕНПОХІДНИХ 2-ТІОКСО-4-  
ТІАЗОЛДИНОНУ

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

**ГОЛОТА СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

Доцент, кандидат фармацевтичних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № \_\_\_\_\_

Засідання кафедри органічної

та фармацевтичної хімії

від \_\_\_\_\_ 2024 р.

Завідувач кафедри

доц. Сливка Н.Ю.

Луцьк – 2024

## АНОТАЦІЯ

Похідні 4-тіазолідинону є предметом інтенсивних досліджень в останні десятиліття. Проте більшість досліджень присвячено вивченню синтезу та фармакологічних властивостей різних 5-іліденопохідних цих гетероциклів. У той час як 5-амінометилен-4-тіазолідинони залишаються вивченими недостатньо. З точки зору молекулярного дизайну перетворення 5-арил/гетериліден - в 5-амінометиленвмісний фрагмент має ряд переваг. Кон'югація 4-тіазолідинового циклу не порушується, що відіграє вирішальну роль у реалізації біологічних ефектів. Введення -NH-груп в молекули забезпечує можливість утворення міжмолекулярних зв'язків з рецепторами і підтримує структурну гнучкість заступників в амінному фрагменті. Крім того, створюються сприятливі умови для отримання водорозчинних неорганічних/органічних солей як альтернативних стратегій для оптимізації структури хітів, лідерів і кандидатів у лікарські засоби.

В роботі проведено синтез, дослідження будови, віртуальний скринінг лікоподібних та фармакокінетичних параметрів, а також *in vitro* скринінг антиоксидантних/антирадикальних властивостей в умовах DPPH-тесту для ряду похідних 5-арил/алкіларил/гетариламінометиленпохідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону. В результаті проведених досліджень встановлено наявність у синтезованих 5-(арил/алкіларил)амінометиліденопохідних E/Z-ізомерії. Усі синтезовані 5-амінометиліденопохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону повністю відповідають критеріям лікоподібності згідно правил Ліпінського та правил Вебера за результатами оцінки з використанням ресурсу SwissADME.

Встановлено, що 5-(арил/алкіларил/гетерил)амінометиліденопохідні 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону є перспективними “каркасами” для дизайну та спрямованого синтезу потенційних антиоксидантних агентів.

## ANNOTATION

Derivatives of 4-thiazolidinone have been the subject of intensive research in recent decades. However, most studies have focused on the synthesis and pharmacological properties of various 5-ylidene derivatives of these heterocycles, while 5-aminomethylene-4-thiazolidinones remain insufficiently studied. From a molecular design perspective, the transformation of 5-aryl/heterylidene to a 5-aminomethylene-containing fragment has several advantages. The conjugation of the 4-thiazolidone cycle is not disrupted, which plays a crucial role in realizing biological effects. The introduction of -NH groups into the molecules allows the formation of intermolecular bonds with receptors and maintains the structural flexibility of the substituents in the amino fragment. Furthermore, favorable conditions are created for obtaining water-soluble inorganic/organic salts as alternative strategies for optimizing the structure of hits, leads, and drug candidates.

This work involves the synthesis, structural investigation, virtual screening of drug-like and pharmacokinetic parameters, as well as in vitro screening of antioxidant/antiradical properties under DPPH test conditions for a series of 5-aryl/alkylaryl/heterylaminomethylene derivatives of 2-thioxo-4-thiazolidinone. The conducted studies have revealed the presence of E/Z isomerism in the synthesized 5-(aryl/alkylaryl)aminomethylene derivatives. All synthesized 5-aminomethylene derivatives of 2-thioxo-thiazolidin-4-one fully comply with drug-likeness criteria according to Lipinski's rules and Weber's rules based on the evaluation using the SwissADME resource. It has been established that 5-(aryl/alkylaryl/heteryl)aminomethylene derivatives of 2-thioxo-thiazolidin-4-one are promising "scaffolds" for the design and directed synthesis of potential antioxidant agents.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНЕ ЗНАЧЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ 5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ (огляд літератури).....</b>	<b>8</b>
Розділ 1.1. Попередні дослідження протимікробної активності . . . . .	8
Розділ 1.2. Попередні дослідження антитрипаносомної активності . . . . .	11
Розділ 1.3. Попередні дослідження протидіабетичної активності . . . . .	13
Розділ 1.4. Попередні дослідження протипухлинної активності . . . . .	14
Розділ 1.5. Попередні дослідження протизапальної активності . . . . .	16
Розділ 1.6. Попередні дослідження протівірусної активності . . . . .	17
Розділ 1.7. Попередні дослідження антиоксидантної активності . . . . .	18
<b>РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ РЯДУ 5-АМІНОМЕТИЛЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ, З АРИЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ. ВИВЧЕННЯ ЇХ БУДОВИ, ЛІКОПОДІБНИХ ПАРАМЕТРІВ <i>IN SILICO</i> ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ <i>IN VITRO</i>.....</b>	<b>20</b>
Розділ 2.1. Загальна стратегія запланованих експериментальних досліджень.....	20
Розділ 2.2. Синтез 5-етоксиметиліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону.....	22
Розділ 2.3. Синтез 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з арильними, алкіларильними та гетерильними фрагментами у молекулах..	23

<b>Розділ 2.3.</b>	<b>Спектральні характеристики синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з арильними, алкіларильними та гетерильними фрагментами у молекулах.....</b>	<b>24</b>
<b>Розділ 2.4.</b>	<b><i>In silico</i> оцінка/прогнозування лікоподібних параметрів синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону.....</b>	<b>30</b>
<b>Розділ 2.5.</b>	<b>Дослідження <i>in vitro</i> антиоксидантної активності синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону на DPPH моделі.....</b>	<b>35</b>
<b>Розділ 2.6.</b>	<b>Опис експериментів.....</b>	<b>36</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>		<b>37</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>		<b>38</b>

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Похідні 4-тіазолідинону є предметами інтенсивного вивчення в медичній хімії протягом останніх десятиріч. Проте значна частина наукових праць присвячена вивченню методів синтезу та фармакологічним властивостям різноманітних 5-іліденопохідних зазначених гетероциклів. Тоді як 5-амінометилен-4-тіазолідинони залишаються маловивченими об'єктами. З точки зору молекулярного дизайну трансформація 5-арил/гетерилілідено- до 5-амінометиленового фрагменту володіє рядом переваг. Зокрема, не порушується кон'югація 4-тіазолідинового циклу, що дуже часто є визначальним для реалізації біологічного ефекту. Інтродукція в молекули –NH-груп забезпечує можливість формування додаткових міжмолекулярних зв'язків з рецепторами та зберігає структурну гнучкість замісника в аміновому фрагменті. Крім того, створюються вигідні умови для отримання водорозчинних неорганічних/органічних солей, як варіанту стратегії оптимізації структури хітів, лідерів та кандидатів в лікарські засоби, що значно розширює можливості для синтетичної варіабельності. Таким чином, дослідження присвячені опрацюванню методів синтезу та вивченню фармакологічних властивостей нових 5-амінометилен-4-тіазолідинонів є актуальним та перспективним питанням сучасної органічної та медичної хімії.

**Мета і задачі дослідження.** Метою даної роботи був синтез нових похідних 5-амінометилен-4-тіазолідинону, а також фармакологічний скринінг антиоксидантної активності одержаних сполук.

Для досягнення вказаної мети необхідно було виконати наступні задачі:

- на основі літературних джерел розглянути загальні підходи до синтезу та фармакологічний потенціал 5-ен-4-тіазолідинонів;

- взаємодією 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з тріетилортоформіатом здійснити синтез відповідного 5-етоксиметиліденпохідного;
- синтезувати групу 5-(арил/гетерил)амінометиліденпохідних в реакціях 5-етоксиметиліденпохідного з ароматичними та гетероциклічними амінами;
- вивчити спектральні характеристики синтезованих сполук;
- дослідити антиоксидантну активність синтезованих сполук *in vitro*.

**Об'єктами дослідження** були реакції гетероциклізації, конденсації, амінолізу.

**Предметом дослідження** стали 5-амінометиліденпохідні як потенційні біологічно активні сполуки.

**Методи дослідження:** органічний синтез, ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, віртуальний та фармакологічний скринінг.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Проведено літературний огляд, який засвідчує перспективність пошуку нових фармакологічних агентів в ряді 5-амінометиліденпохідних 4-тіазолідинону. Синтезовано групу 5-амінометиліденпохідних як потенційних біологічно активних сполук. Досліджено антиоксидантну активність синтезованих сполук *in vitro*. Ідентифіковано сполук-хіти з задовільними фармакологічними характеристиками.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено методи синтезу 5-амінометиліденпохідних 4-тіазолідинону. Виявлено нові сполуки з антиоксидантним ефектом для поглиблених досліджень. Встановлено кореляції «структура – дія» та визначено оптимальні структурні фрагменти, наявність яких є критичною для раціонального дизайну похідних 4-тіазолідинону як потенційних біологічно активних сполук.

**Апробація результатів досліджень.** Основні положення роботи доповідались на семінарах наукового гуртка, а також засіданні кафедри органічної та фармацевтичної хімії (травень 2024 р.).

*Структура роботи.* Дипломна робота викладена на 47 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 2-ох розділів, висновків, списку використаних джерел.

Робота ілюстрована 2-ма таблицями та 13 рисунками. Перелік використаної літератури включає 83 джерела, з яких 73 складають іноземні автори.



**РОЗДІЛ 1.**  
**СУЧАСНЕ ЗНАЧЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ 5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ**  
**(огляд літератури)**

Системні дослідження 5-ен-4-тіазолідинонів, які було проведено в останні десятиліття, дозволили ідентифікувати афінітет представників зазначеного класу сполук до численних біологічних мішеней, а їх унікальний багатопрофільний фармакологічний ефект, в свою чергу, обумовив достатньо широке використання зазначених гетероциклічних похідних як структурних блоків в дизайні нових молекул. Неодноразово було підтверджено вирішальний вплив природи субституента в 5 положенні тіазолідинового циклу на реалізацію фармакологічного ефекту. Крім того, 5-ен-4-тіазолідинони широко використовуються в проектуванні складних гетероциклічних систем на основі «гібрид-фармакофорного» підходу. Спрямована дія на велику кількість біологічних механізмів, чимале використання в медичній і фармацевтичній хімії, справедливо дозволяє віднести 5-ен-4-тіазолідоли до так званих «привілейованих структур».

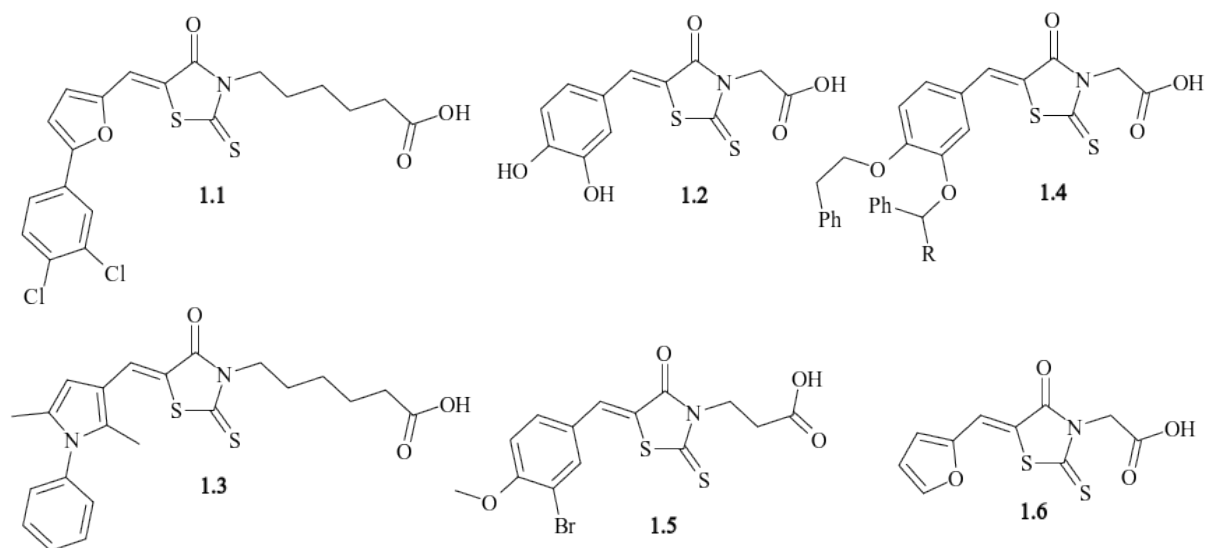
**Розділ 1.1. Попередні дослідження протимікробної активності**

Пошук оригінальних сучасних антибактеріальних і протигрибкових лікарських засобів є актуальною проблемою медицини та фармації. Аналіз схвалених FDA протягом 2011–2015 рр. інноваційних препаратів за належністю до певних фармакологічних груп демонструє, що протимікробні препарати займають другу позицію (~16 % від загальної кількості впроваджених препаратів), поступаючись лише онкологічним лікарським засобам (~ 27 %) [47]. Ключовою проблемою існуючих протимікробних засобів є розвиток резистентності та поява нових штамів патогенів [8]. В

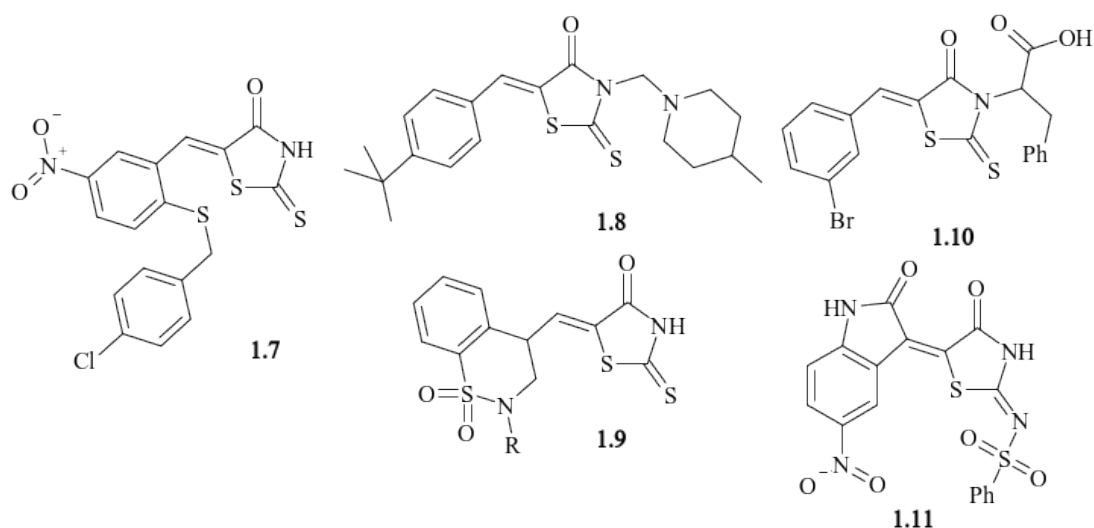
якості одного з перспективних методів подолання проблеми резистентності є скринінг потенційних протимікробних агентів серед нових класів хімічних сполук [50]. Значний інтерес для *de novo* дизайну антибактеріальних засобів представляють 5-іліденопохідні 4-тіазолідин(ті)онів серед яких ідентифіковано селективні та мультиінгібітори Mur B, C, D, E, F; інгібітори пеніцилін - зв'язуючих протейнів (PBPs); бета-лактамази A та C; пептид-деформілази; маннозилтрансферази 1 (PMT1) тощо [21,22,59,49,79].

Аналіз даних спеціалізованої літератури показав, що одним з перших напрямків досліджень 5-ен-4-тіазолідинонів було вивчення протимікробної та протигрибкової активностей. Існують думки, що це було спричинено структурною подібністю 4-тіазолідинонів з пеніциліновими антибіотиками [5,36,46,68]. Подальші праці в цьому напрямку показали переваги для реалізації даного типу активності по мірі модифікації та ускладнення фрагменту в положенні 5 базового гетеро циклу [72]. Так, значною протимікробною активністю по відношенні до грампозитивних та грамнегативних бактерій володіють 3-заміщені 5-іліден-4-тіазолідинони, особливо коли в 3 положенні знаходиться залишок карбонової кислоти (1.1 - 1.3) [9,27,37,38,76]. Вони пригнічують два останні етапи біосинтезу пептидоглікану – основного компоненту клітинної стінки мікрорганізмів, що призводить до лізису бактерій, які діляться. Також деякі представники 5-ен-4-тіазолідинонів інгібують дегідрогенази (1.1) [19]. Похідні 5-ен-роданін-3-оцтової кислоти, які розроблялись шляхом трансформації C5 фрагменту (1.4), проявили себе в якості інгібіторів грибової маннозилтрансферази 1 (PMT1), ефективно стимулюючи зміни в морфології *C. albicans* [49].

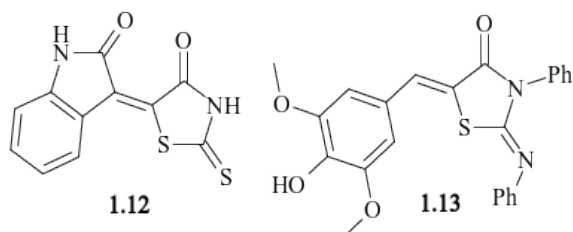
5-Ариліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти (1.5, 1.6) виявились інгібіторами летального фактору сибірської виразки (LF), одним з компонентів якого є металопротеаза, і який є основним фактором вірулентності *Bacillus anthracis* [17,55].



Даний клас сполук пригнічує активність представників сімейства пеніцилін-зв'язуючих білків, таких як група трансфераз, включаючи UDP-Mur-NAc-пептидазу. Більшість з них каталізують полімеризацію гліканової нитки і зшивають відповідні ланцюги [79]. Також 5-ен-4-тіазолідиони виступають лігандами до таких мішеней як АТФ-залежні амінокислотні лігази (MurC/UDP-ацетилмурамат/l-аланін лігаза-1.7, MurD, MurE, MurF і Mur G-1.8), які каталізують утворення UDP-N-ацетилмурамоїл пентапептиду шляхом послідовних доповнень до UDP-N-ацетилмурамової кислоти HCM-аланіну, D-глутамінової кислоти, мезо-діамінопімелінової кислоти, і попередньо сформованого дипептиду [59,66,67]. Похідні 5-гетериліден-2,4-тіазолідиндіонів (1.9) - конкурентні інгібітори рекомбінантних бактеріальних ариламін-N-ацетилтрансфераз (NATS), що особливо важливо для пошуку антимікобактеріальних агентів [4]. Висока активність інгібування UDP-галактопіранозо-мутази (UGM) виявлена серед 4-тіазолідион-3-алканкарбонових кислоти (1.10) та 2-імінопохідних (1.11). UGM – фермент, який має важливе значення для життєздатності мікобактерій і не зустрічається у людей, що робить його життєздатною терапевтичною мішенню [6,61]



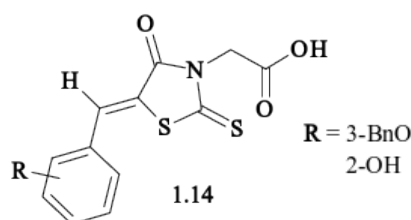
Серед 2-аміно(іміно)-4-тіазолідинонів ідентифіковано інгібітори систем секреції III типу грамнегативних бактерій [33,72]. В присутності сполуки **1.12** спостерігається зниження секреції T2S-залежної еластази (систем секреції типу II - t2s система). Похідне перешкоджає утворенню пептидних зв'язків за рахунок інгібування транспептидази [16,33]. 5-Гетериліден-роданіни і прості ариліденові аналоги пропонуються в якості нового класу інгібіторів  $\beta$ -лактамаз, з особливою селективністю до молекулярних класів A і C (**1.13**) [21].



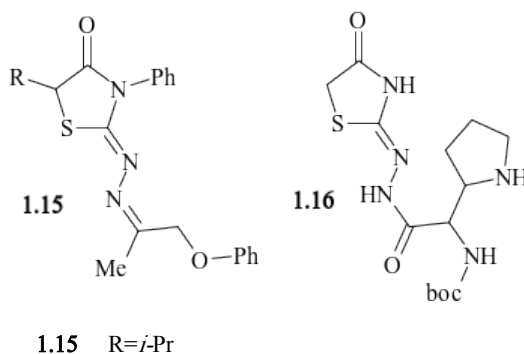
## Розділ 1.2. Попередні дослідження антитрипаносомної активності

Однією з стратегій розробки антитрипаносомних агентів є дизайн нових молекул на основі 5-ен-4-тіазолідинонів, до яких також підтверджено біологічні мішені, що суттєво спрощує подальші дослідження. Встановлено, що похідні 5-бензиліденроданін-3-оцтової кислоти (**1.14**) впливають на *Trypanosoma brucei* шляхом інгібування активності доліхолфосфат маннозо-синтази (DPMS), що відіграє критичну участь в глікокон'югації біосинтезу *T.*

*brucei*. Показано, що інгібітори DPMS запобігають біосинтезу глікозит-фосфатидилінозиту (GPI), і здатні знищувати навіть живих трипаносом. 3-Бензилоксизаміщений аналог і 2-гідроксипохідне (1.14a, 1.14b ) показали найкращу трипаноцидну активність ( $ED_{50} \sim 100 \mu M$ ) [60]



Сполука **1.15** показала високу антипроліферативну активність з ефективним інгібуванням крузипайн - протеази (*cruzipain protease*), основної цистеїн-протеази епімастиготи *Trypanosoma cruzi*. Вивчення активності аналогів, а саме 2-іміно-1,3-тіазолів показали, що біоізостерична заміна тіазолідинового циклу на тіазол призвела до втрати інгібуючої дії на крузипайн-протеазу. Найпотужніший представник 2 - ((1-феноксипропан-2-іліден) гідразон) -3-феніл-5-ізопропілтіазолідин-4 (**1.15a**) спричинив порушення внутрішньоклітинного розвитку трипомастиготи. 5-Незаміщені похідні 2-аміноацил-4-тіазолідинону також показали хороші трипаноцидні властивості по відношенню до трипомастиготи і епімастиготи, причому в концентраціях, що не є цитотоксичними для клітин ссавців. Похідне проліну (сполука **1.16**) також проявила непогану ефективність до досліджуваних штамів паразиту [60].

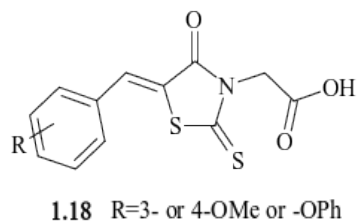
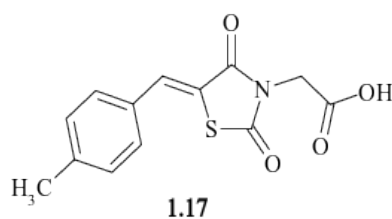


### Розділ 1.3. Попередні дослідження протидіабетичної активності

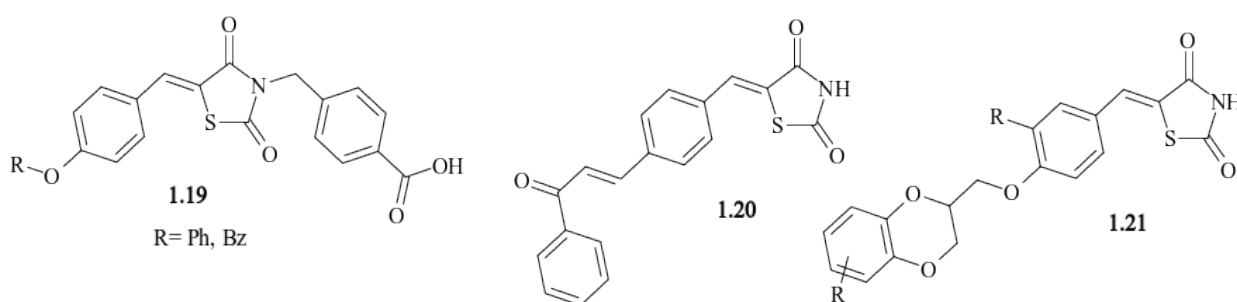
Одним з цільових напрямків вивчення 4-тіазолідинонів є пошук потенційних протидіабетичних агентів, що призвів до виведення на фармацевтичний ринок нового класу пероральних гіпогікемічних препаратів (сенситайзерів) – глітазонів, які використовуються при лікуванні цукрового діабету II типу. Глітазони є селективними і потужними агоністами PPAR $\gamma$  (активатора пероксисомальної проліферації ядерних рецепторів), розміщеного у клітинах жирової тканини, печінки та скелетних м'язів, що призводить до зниження в крові рівня глюкози за рахунок підвищення чутливості цих тканин до інсуліну та зниження їх інсулінорезистентності [13,44,53].

Проте, як повідомляється 5-ен, в тому числі C5-ненасичені аналоги, не володіють активністю щодо PPAR $\gamma$  (структурні аналоги 5-ариліден-тіазолідин-2,4-діон-3-оцтової кислоти), хоч це і не заважає їм проявляти протидіабетичну дію в дослідженнях *in vivo* (1.17) [2,39,65]

На даний час було доведено, що 5-ен-4-тіазолідинони здатні інгібувати альдозоредуктазу, яка каталізує відновлення D-глюкози до спирту сорбітолу і пов'язана з рядом ускладнень при діабеті (ретинопатією, катарактою, невропатією та нефропатією). Гальмування альдозоредуктази — нова стратегія в сучасній фармакології для попередження або зменшення до мінімуму хронічних діабетичних ускладнень [15]. У представників серії похідних 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинону (1.18) високі показники ефективності в порівнянні з епалрестатом. На підставі взаємозв'язку «структура-активність» зроблено висновок, що залишок ацетатної кислоти в N-3 положенні відіграє важливу роль в зв'язуванні з полярною областю активного центру альдозоредуктази.



Привабливим підходом до розробки нових терапевтичних засобів є пошук цільових сполук, що здатні пригнічувати протеїн-тирозин-фосфатазу, яка залучена в регуляцію дії інсуліну. Похідні 4-(5-Ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-іл)метил-бензойної кислоти були вказані в якості інгібіторів як РТР 1В і LMW-РТР (1.19). Авторами було наголошено на важливості 5-ариліденового фрагменту (алкільовані / ацильовані фенольні групи і метоксигрупи бажані для інгібуючого ефекту) [41]. Похідні 5-бензиліден-1,3-тіазолідин-2,4-діону (1.20) представлені в якості нового класу інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази [48]. А 5-Бензилідентіазолідин-2,4-діони з 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиновими фрагментами (1.21) інгібують глікоген-фосфорилазу [28].



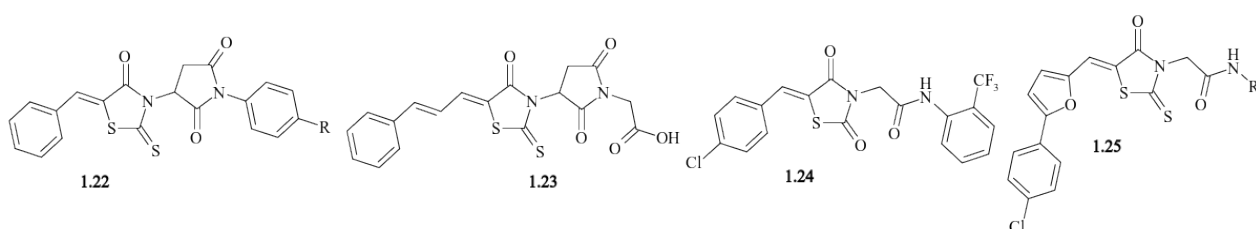
#### Розділ 1.4. Попередні дослідження протипухлинної активності

4-Тіазолідинова циклічна система – центральна структура різних синтетичних сполук, які відображають широкий спектр біологічної активності, в тому числі протираковий ефект. Механізми протипухлинної активності можуть асоціюватися з інгібуванням некроптозу, ініціації трансляції, Ras-фарнезилтрансферази (Ftase), антагонізмом PPAR $\gamma$ , тощо.

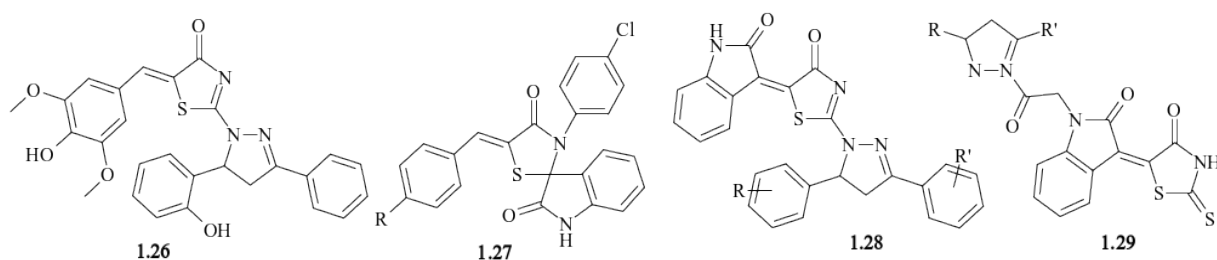
Скринінг активних молекул серед 5-ен-4-тіазолідинонів, в основному, представлений в рамках міжнародних і національних програм і дозволив виявити безліч сполук-лідерів із значною протираковою активністю. Крім того, було підтверджено, що наявність подвійного зв'язку поруч з тіазолідиновим циклом дозволяє отримати сполуки з антипроліферативною

активністю. У наукових працях була відзначена тенденція чутливості ліній ракових клітин різних типів до 4-тіазолідинонів [30,31,54,64].

Серед похідних 4-тіазолідинон-3-карбонових кислот (1.22-1.25) з сильною протипухлинною активністю, були ідентифіковані в тому числі зразки, що володіють сильною протилейкемічною дією (1.24) [31,32,51]. Крім того, сполука з фурановим фрагментом (1.25) проявила значну цитотоксичність і індукцію апоптозу в клітинах лейкемії людини [7].



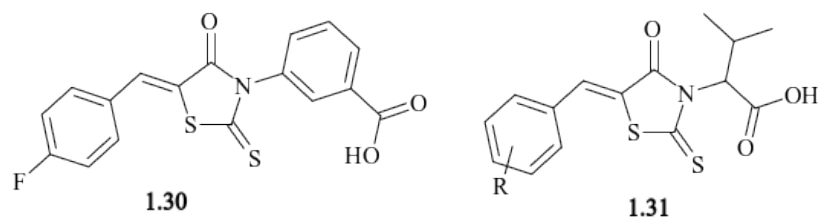
Вивчення протипухлинної активності 4-тіазолідинонів з піразоліновим фрагментом в положенні С2 показало високий протипухлинний потенціал зазначених сполук (1.26) [25]. Ефективне поєднання ізатинового та тіазолідинового фрагментів у контексті «гібрид-фармакофорного» підходу дозволило ідентифікувати перспективні сполуки (1.27-1.29), що володіють активністю в мікромольних концентраціях (1.27) з селективним інгібуванням лейкозних ліній клітин [23,25,73].



Впродовж дослідження похідних 5-ен-роданіну (1.30) ідентифіковано селективний інгібітор ферментів подвійної специфічності групи фосфатаз - фосфатази JSP-1 (JNK-стимулюючої фосфатази-1) [11]. 5-Заміщені роданін-3-карбонові кислоти (1.31) є інгібіторами білок-білкових взаємодій

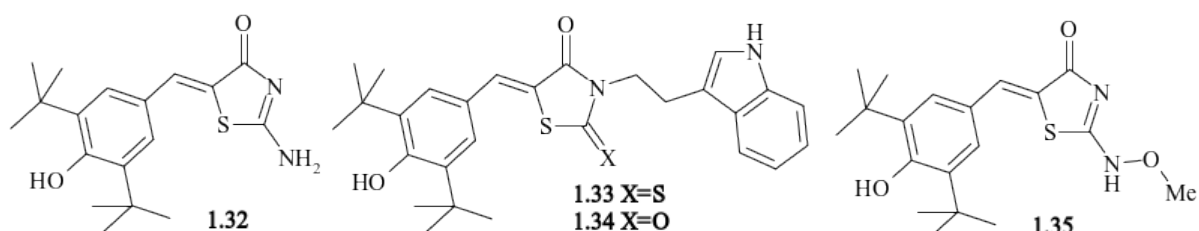


антиапоптоичний білків сімейства Bcl-2 і Вах і перешкоджають їх зв'язуванню з відповідним рецепторним доменом [18,40,56,75].



## Розділ 1.5. Попередні дослідження протизапальної активності

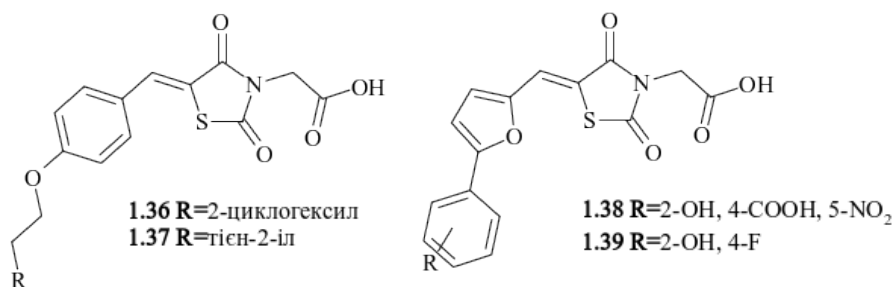
Протизапальна дія 4-тіазолідинонів пов'язана, в першу чергу, з їх здатністю пригнічувати ізоформи циклооксигенази (ЦОГ) і ліпооксигенази (ЛОГ). Найуспішнішим представником протизапальних засобів на основі 5-ен-4-тіазолідинонів є Darbufelone (1.32) [35,62,70]. Оптимізація останнього і застосування концепції біоізостерів дозволили розробити вискоелективні сполуки (1.33,1.34) [58]. Подальші дослідження дозволили ідентифікувати селективні інгібітори ЦОГ-2 з меншою кількістю побічних ефектів (1.35) [62].



Завдяки подальшим дослідженням встановлено, що 1.36 є інгібітором 15-гідроксипростагландин дегідрогенази (15-PGDH), яка каталізує НАД<sup>+</sup> залежне окислення 15(S)-гідроксильних груп простагландинів і ліпоксинів і є ключовим ферментом, відповідальним за біологічну інактивацію цих ейкозаноїдів [10]. В ході подальших модифікацій отримано високоактивне похідне 1.37 ( $IC_{50}=0.031\mu M$ ) [74].

Встановлено здатність 5-ариліденроданінів, в тому числі 3-заміщених карбонових кислот, пригнічувати активність фосфодіестерази, що відповідає

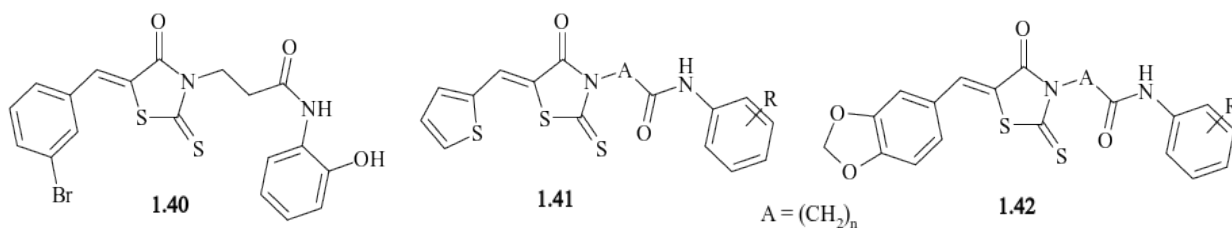
за гідроліз вторинного месенджера цАМФ, і з якою пов'язують інший механізм протизапальної дії [26]. Поглиблене вивчення серії фуран-2-ілметилден-тіазолідиніонів (**1.38**) показало їх роль в якості АТФ-конкурентних інгібіторів РІЗКs, тобто І класу фосфоінозитид 3-кіназ, кожна кіназа якого являє собою гетеродимер ( $IC_{50}$  0.2-0.9  $\mu$ M) [52]. Сполука **1.39** виступає високоафінним інгібітором РІЗК $\gamma$  ( $IC_{50}$  33nM).



## Розділ 1.6. Попередні дослідження протівірусної активності

Дослідження протівірусної активності похідних 4-тіазолідинону проводились в основному в двох напрямках: пошук анти-ВІЛ агентів і пошук агентів, які б використовувались при лікуванні пацієнтів з гепатитом С.

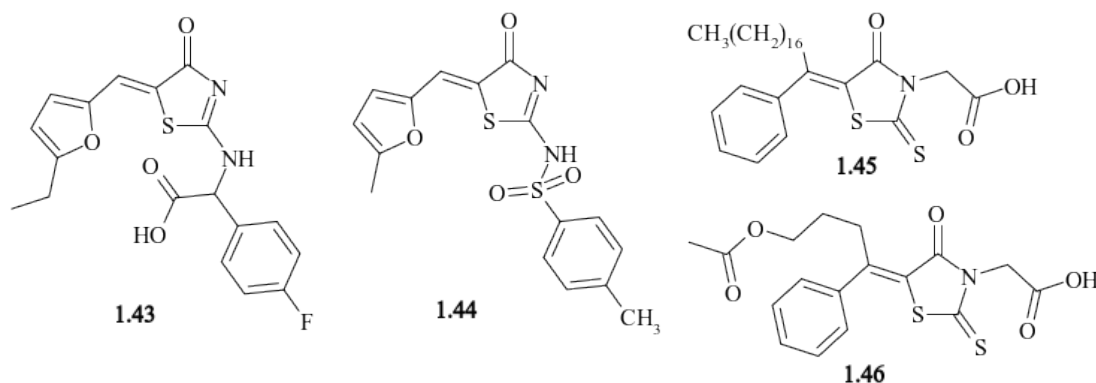
Серед похідних 5-ариліденроданіну ідентифіковано молекулу (**1.40**), що здатна пригнічувати реплікацію ВІЛ шляхом впливу на клітинний фермент - РНК геліказу (DDX3) [42]. Роданін-3-алканкарбонові кислоти, їх аміді і біциклічні аналоги (**1.41**, **1.42**) є новою групою інгібіторів інтегрази ВІЛ-1 (каталізує інтеграцію провірусної ДНК в геном клітини господаря – важливий етап реплікації вірусу) [12].



Підходи до створення препаратів для лікування вірусного гепатиту С в основному фокусуються на пошуку інгібуючих агентів до наступних

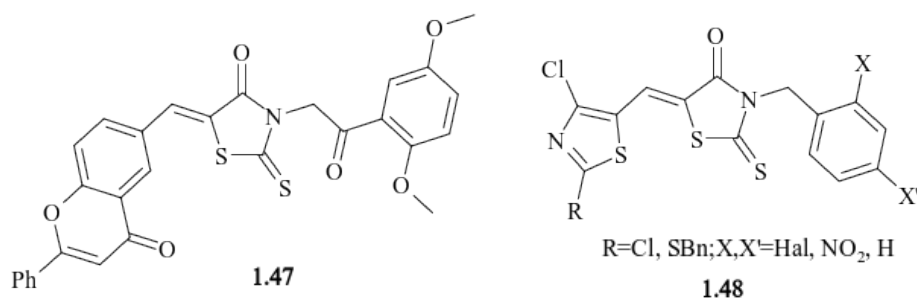
біологічних мішеней: протеази NS3-4A, NS3 гелікази і NS5A, та полімерази NS5B [34,71].

Сполуки **1.43**, **1.44** проявляють свою дію в напрямку зменшення активності NS5B-полімерази. [1,77,78]. Похідні 5-ен-роданін-3-оцтової кислоти **1.45**, **1.46** здатні інгібувати вірусну протеазу [63].



## Розділ 1.7. Попередні дослідження антиоксидантної активності

Накопичення в організмі активних форм кисню, що ініціюють і підсилюють процеси перикисного окиснення ліпідів і біополімерів, лежить в основі багатьох патологічних процесів, що призводять до численних захворювань. Похідне 4-тіазолідиону (**1.47**) володіє антирадикальною активністю, в тому числі здатне пригнічувати супероксидний аніон [69]. Також є інформація про зростання антиоксидантної активності, при введенні додаткової карбоксильної групи в положення C5 гетероциклічного ядра як N3 заміщених, так і в незаміщених похідних [57]. Також повідомляють про антиоксидантні властивості ряду похідних 2,4-дихлортіазолілтiazолідин-2,4-діону і 4-хлор-2-бензилсульфанілтiazол-тіазолідин-2,4-діону (**1.48**) [3].



Таким чином, синтез та дослідження нових структурно модифікованих похідних тiazолідин-4-ону з амінометиленовими фрагментами у молекулах є актуальною та перспективною задачею для досліджень у сучасній медичній та органічній хімії.

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ РЯДУ 5-АМІНОМЕТИЛЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛДИНОНІВ З АРИЛЬНИМИ/ГЕТЕРИЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ. ВИВЧЕННЯ ЇХ БУДОВИ, ЛКОПОДІБНИХ ПАРАМЕТРІВ *IN SILICO* ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ *IN VITRO*

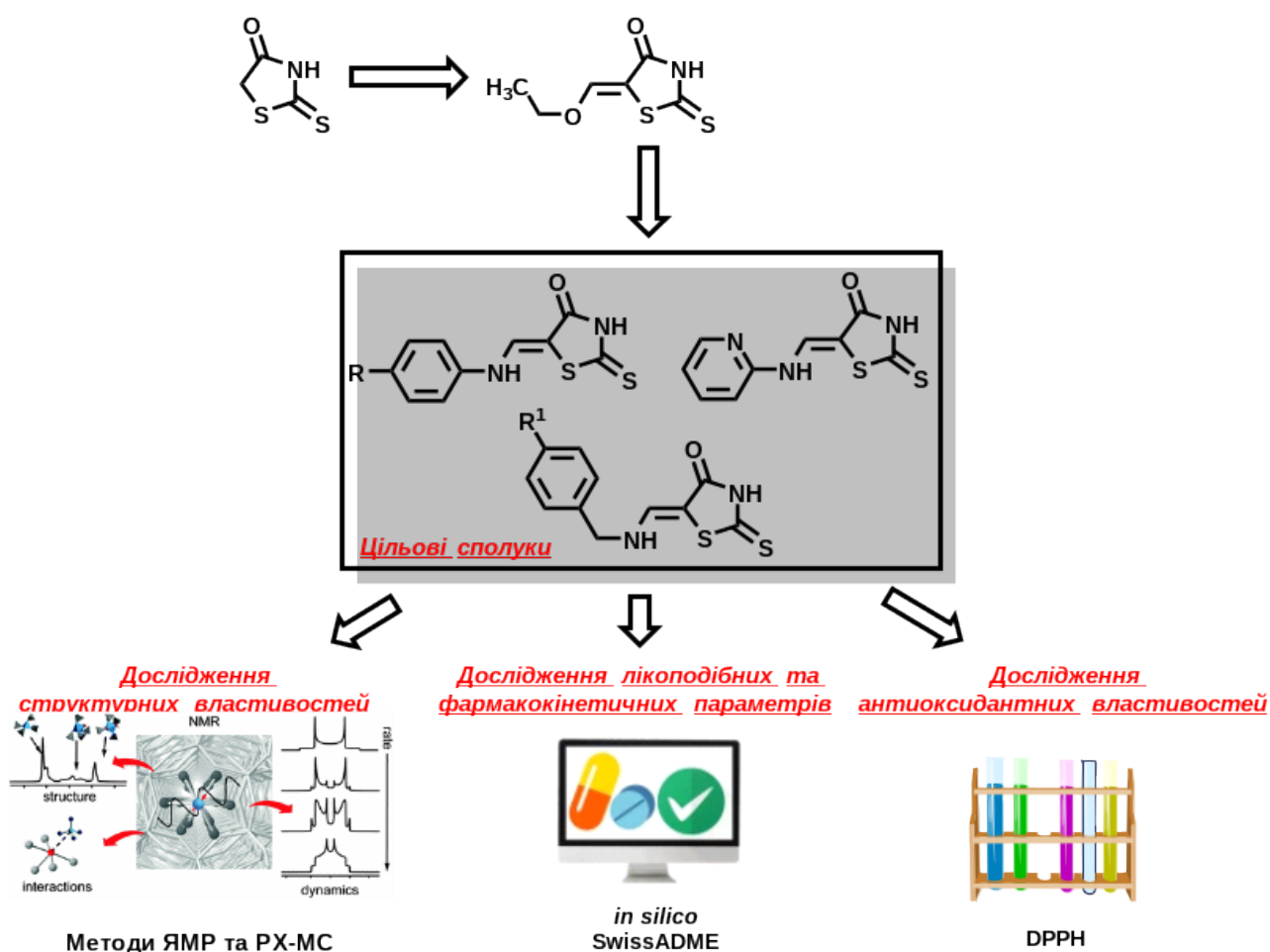
Згідно пошукових даних з використанням інформаційних баз SciFinder та Reaxys в науковій хімічній та фармацевтичній літературі досить обмежено описані 5-*R*-амінометиленапохідні на таких простих 4-тіазолідинових матрицях як 2-тіоксо-тіазолідин-4-он (роданін) та тіазолідин-2,4-діон [82,83]. Тоді як, дані про 5-*R*-амінометиленапохідні 2-аміно-тіазолідин-4-ону (псевдотіогідантоїну) повністю відсутні не тільки в вищеназваних наукових базах, а й комерційно-спрямованому ресурсі Eolecules [81]. Проте на нашу думку, комплексне вивчення хімічних та фармакологічних властивостей згаданих сполук є ключовим елементом для дизайну потенційних біологічно активних агентів, серед 5-амінометиленапохідних роданіну та є зручною матрицею для побудови баз залежностей “структура – біологічна активність” та перспективними реагентами для хімічних трансформацій.

#### **Розділ 2.1. Загальна стратегія запланованих експериментальних досліджень**

Враховуючи, що сучасна препаративна органічна хімія, як важлива компонента Drug Discovery, в тому числі комбінаторної хімії, використовує максимально спрощені та технологічно досконалі методи синтезу органічних молекул для реалізації запланованих синтетичних досліджень нами була запропонована лінійна схема отримання цільових молекул як представлено на Схемі 2.1. Для підтвердження будови синтезованих молекул та дослідження існування можливих таутомерних форм нами застосовані сучасні методи встановлення будови органічних молекул – спектроскопія

ядерного магнітного резонансу та рідинна хромато-мас спектрометрія. Також для оцінки фармакологічного потенціалу нових синтезованих молекул нами проведені розрахунки ряду лікоподібних та фармакокінетичних параметрів *in silico* та досліджено антиоксидантні властивості *in vitro* в умовах DPPH тесту.

Схема 2.1



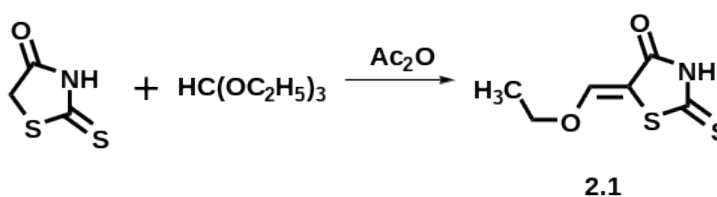
Слід відзначити, що під час виконання синтетичних досліджень використовуються комерційні доступні реагенти у відносно бюджетному діапазоні. Крім того, запропонований набір хімічних реакцій не вимагає спеціального обладнання та є досить простими у виконанні, що є суттєвою перевагою з огляду орієнтації на застосування методології “cost – effective процесів”. Для проведення розрахунків використано сайт Швейцарського інституту біоінформатики, який є вільним у доступі.

## Розділ 2.2. Синтез 5-етоксиметиліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону

Таким чином, одним з завдань даної роботи було отримання 5-етоксиметиліденпохідного 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (роданіну) як стартового “білдинг-блоку” для наступних перетворень.

Для синтезу цільового 5-етоксипохідного використано 2-тіоксо-тіазолідин-4-он, який при взаємодії з тріетилортофрматом в середовищі ацетангідриду утворює відповідне 5-етоксипохідне **2.1** (схема 2.2).

Схема 2.2.



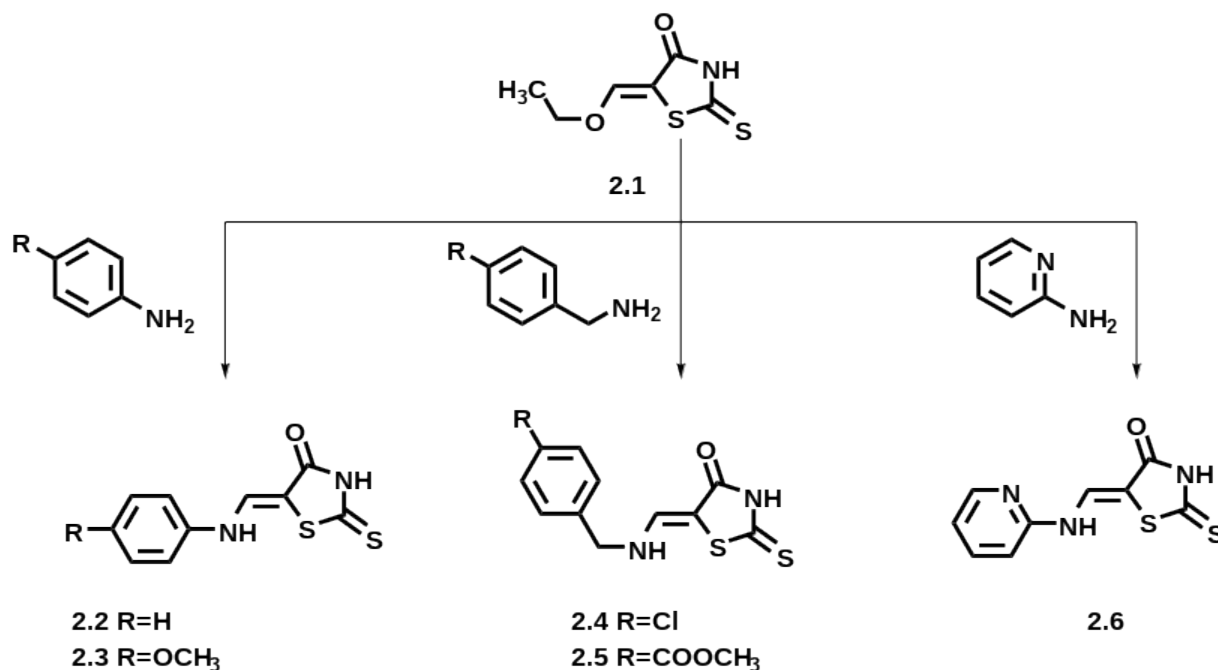
Синтезоване 5-етоксиметиліденпохідне **2.1** це кристалічний порошок яскраво-червоного кольору, легко розчинні на холодно в ДМФА, ацетатній кислоті, діоксані, розчинний при нагріванні в спиртах, нерозчинний у бензолі, воді та ефірі. Очистку проводили шляхом перекристалізації з етанолу або ацетатної кислоти. Фізико-хімічні характеристики синтезованої сполуки **2.1** відповідають описаним в літературі.

### Розділ 2.3. Синтез 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з арильними, алкіларильними та гетерильними фрагментами у молекулах

Дотримуючись загальної синтетичної стратегії та враховуючи суттєвий вплив арильних, алкіларильних та гетерильних фрагментів на реалізацію та потенціювання фармакологічного ефекту серед похідних 4-тіазолідинону на наступному етапі досліджень нами опрацьовано та запропоновано синтетичний підхід до 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з арильними, алкіларильними та гетерильними фрагментами у молекулах. Так, при взаємодії синтезованого 5-етоксипохідного **2.1** з аніліном, пара-

метоксианіліном, пара-хлорбензиламіном, метил 4-(амінометил)-бензоатом та 2-амінопіридином в середовищі етанолу нами з задовільними виходами отримано відповідні оригінальні 5-амінометиліденпохідн **2.2-2.6** як зображено на схема 2.3.

Схема 2.3.



Синтезовані сполуки **2.2-2.6** є червоними порошками, розчинними в ДМФА, нерозчинними в ацетатній кислоті, спиртах, діоксані, діетиловому етері.

Властивості сполук **2.2-2.6**. наведені в таблиці 2.1

Таблиця 2.1

Сполука	Вихід, %	Т. плавл, °С	Брутто-формула
2.2	67	>220	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>
2.3	61	>220	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
2.4	54	198-201	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> OS <sub>2</sub>
2.5	73	>220	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
2.6	69	>220	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>



## Розділ 2.3. Спектральні характеристики синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону з арильними, алкіларильними та гетерильними фрагментами у молекулах

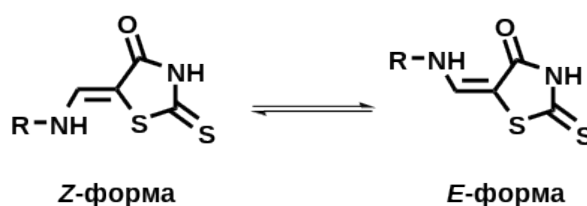
Структура синтезованих сполук підтверджена з використанням комплексу методів  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР синтезованих сполук присутні сигнали всіх протонів, а в мас-спектрах присутні піки відповідні молекулярній масі+1, що підтверджує будову синтезованих сполук.

Для ряду 5-амінометиліденпохідних споріднених до 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону гетероциклічних систем описано наявність існування ізомерних *E* та *Z* форм, а в окремих випадках навіть стабільних ротамерних форм [36]. Тому однією з задач нашої роботи було вивчення існування *E/Z*-ізомерії для синтезованих сполук 2.2-2.6. на основі даних ЯМР-спектрів.

Згідно літературних даних 5-амінометиліденпохідні 4-тіазолідинонових гетероциклічних систем можуть існувати у формі суміші *E* та *Z* ізомерів як зображено на схемі 2.4.

Схема 2.4.



Знову ж таки згідно літературних даних [36] *Z*-форма є мажорною як більш енергетично вигідна.

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР синтезованих нами похідних 2.2.-2.5 (Рисунки 2.1-2.7) спостерігалось подвоєння сигналів протонів амінометиліденових фрагментів, що може бути свідченням існування сполук у формі суміші *E* та

Z ізомерів. Частка мажорного ізомеру становила 85-90%, тоді як частка мінорної форми складала 10-15%.

В випадку усіх синтезованих молекул **2.2.-2.6**, а також для обох форм похідних **2.2.-2.5** протон при іліденовому атому вуглецю знаходиться в транс-орієнтації по відношенню до протону при екзоциклічному атомі нітрогену, про що свідчить величина константи спіні-спінової взаємодії у межах 12.3 – 14.0 Гц. Також, слід відмітити, що сигнали цих же протонів у мінорних формах похідних **2.2.-2.5** дещо зміщенні у слабше електронне поле в порівнянні з сигналами мажорних форм, що узгоджується з літературними даними.

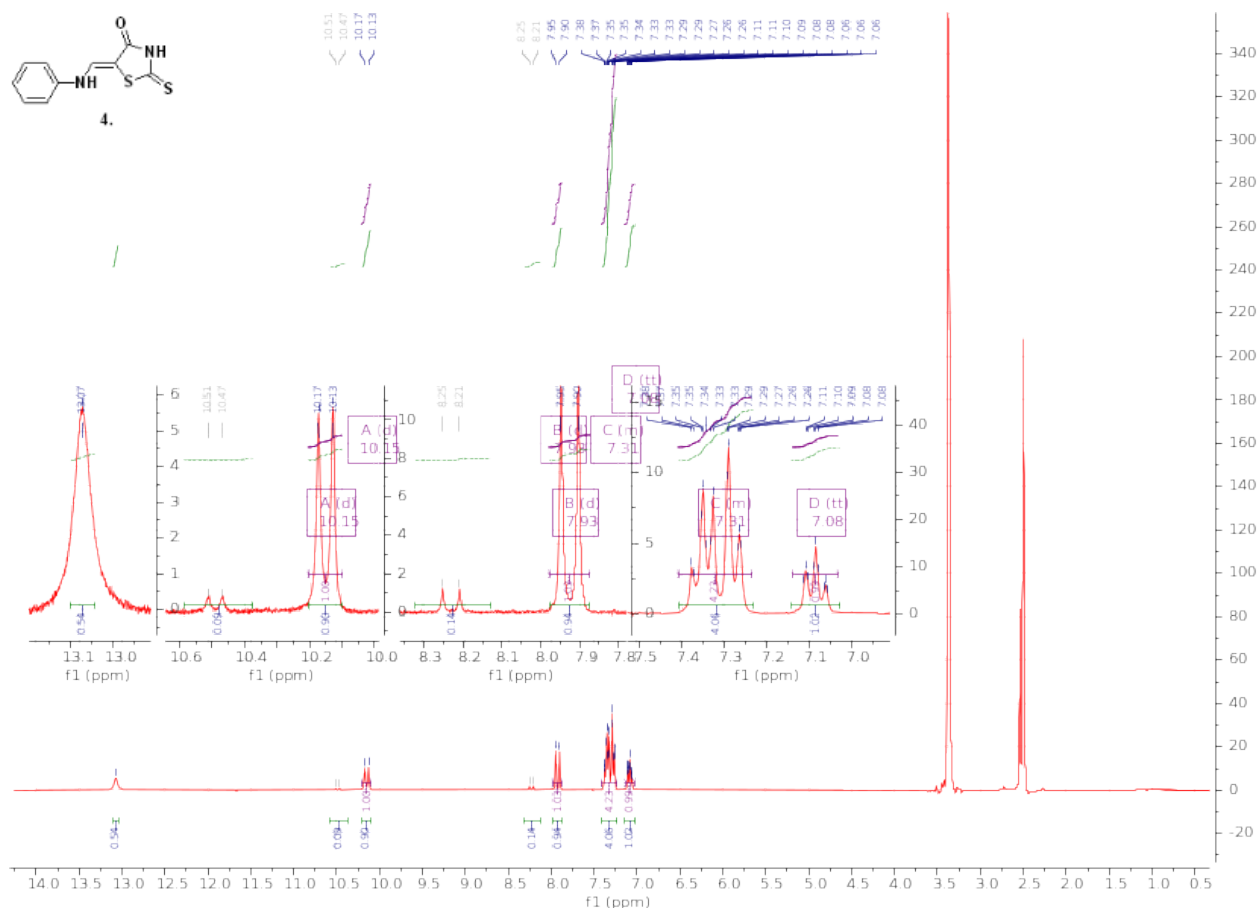


Рис. 2.1. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, сполуки **2.2**.

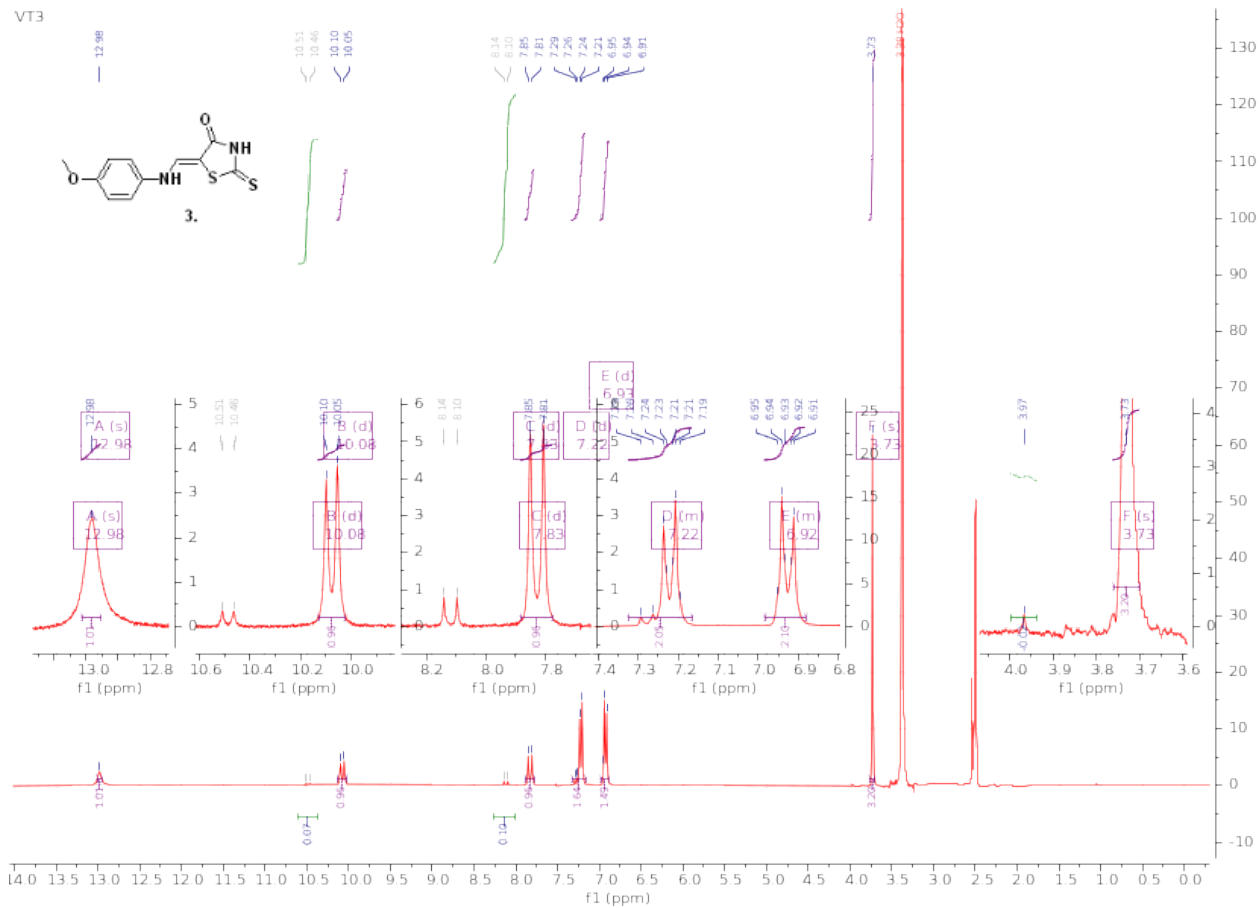


Рис. 2.2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, сполуки 2.3.

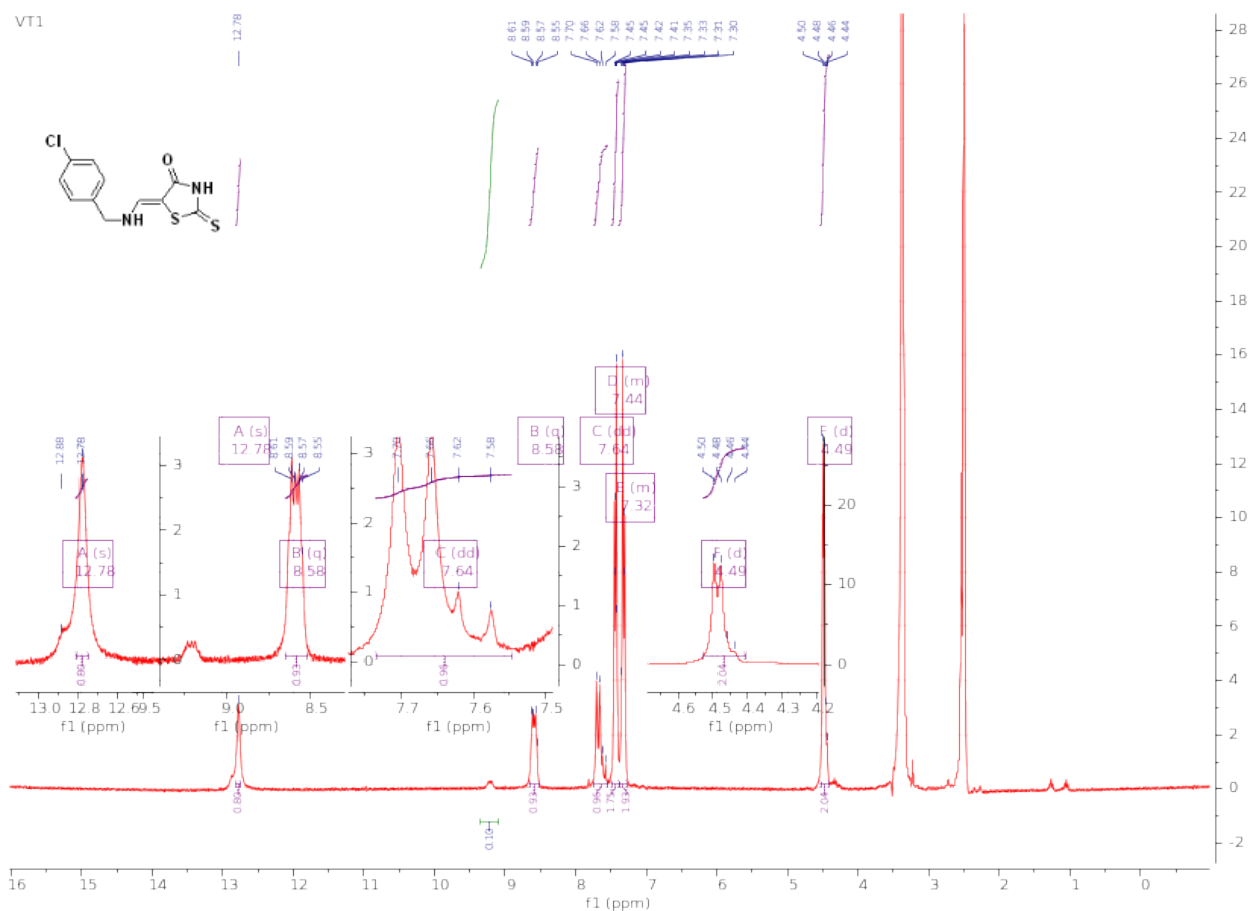


Рис. 2.3. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, сполуки 2.4.

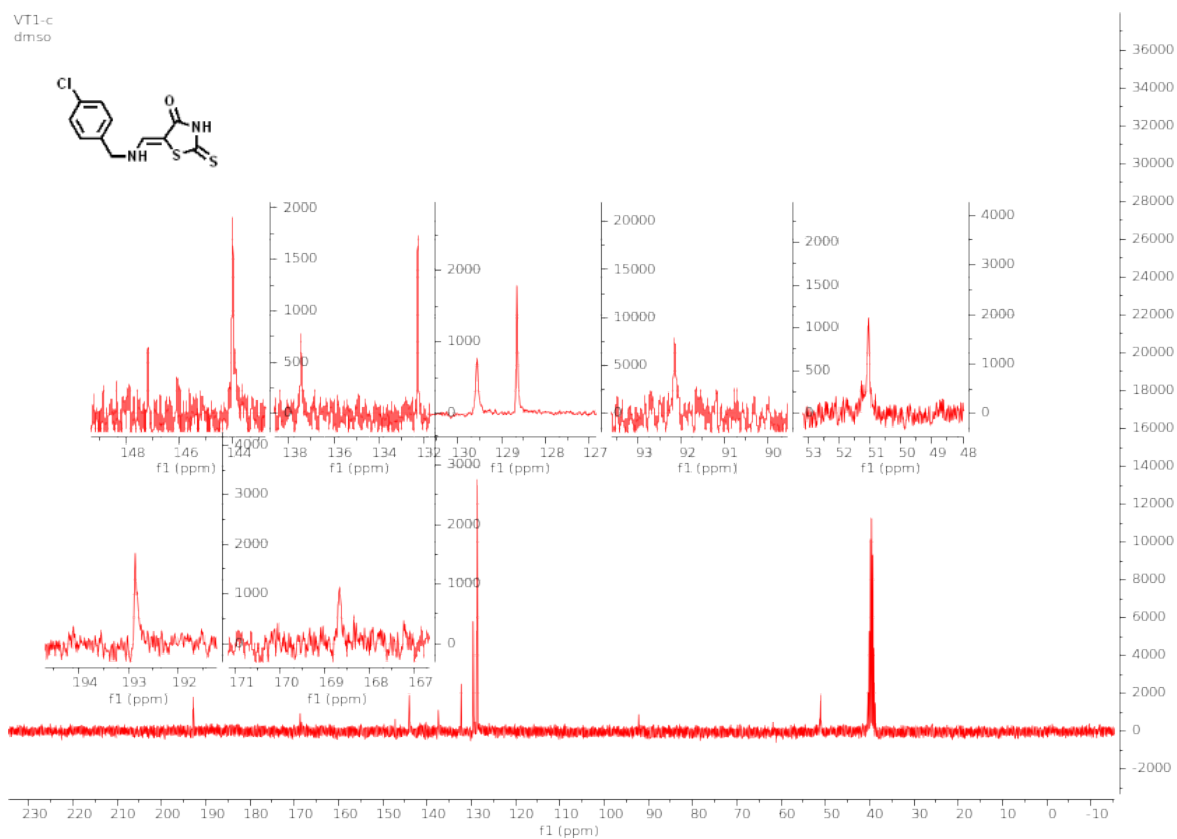


Рис. 2.4. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР, сполуки 2.4.

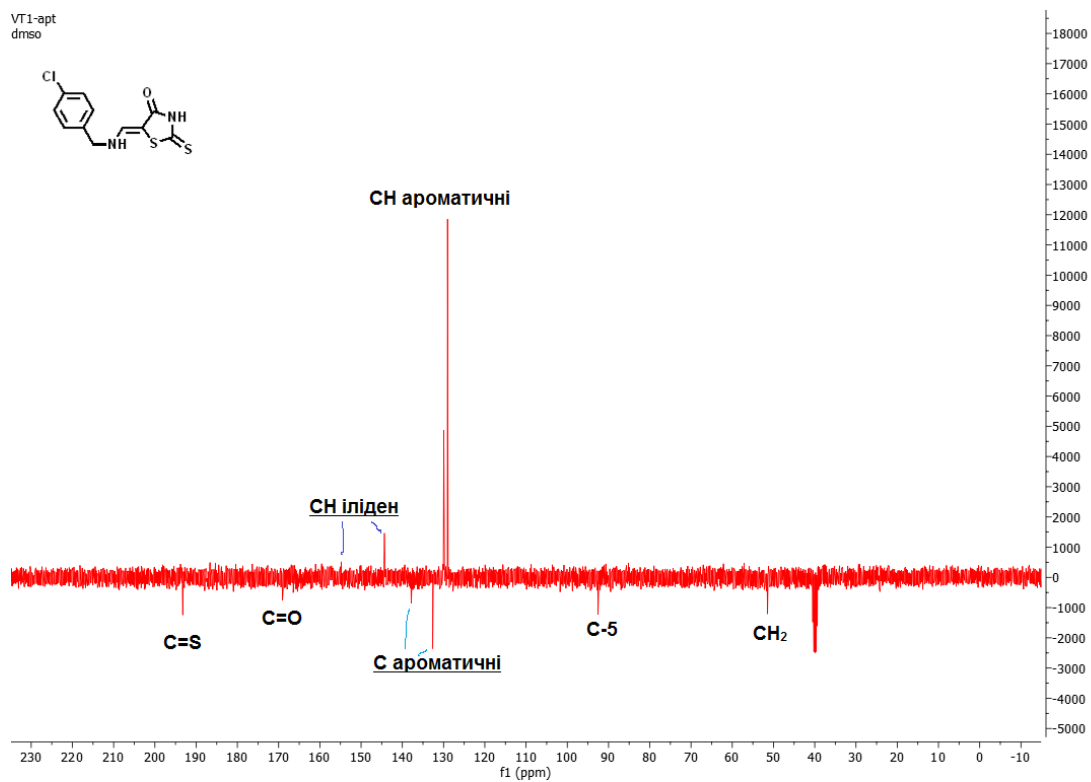


Рис. 2.5. Спектр <sup>13</sup>C АРТ ЯМР, сполуки 2.4.



VT2

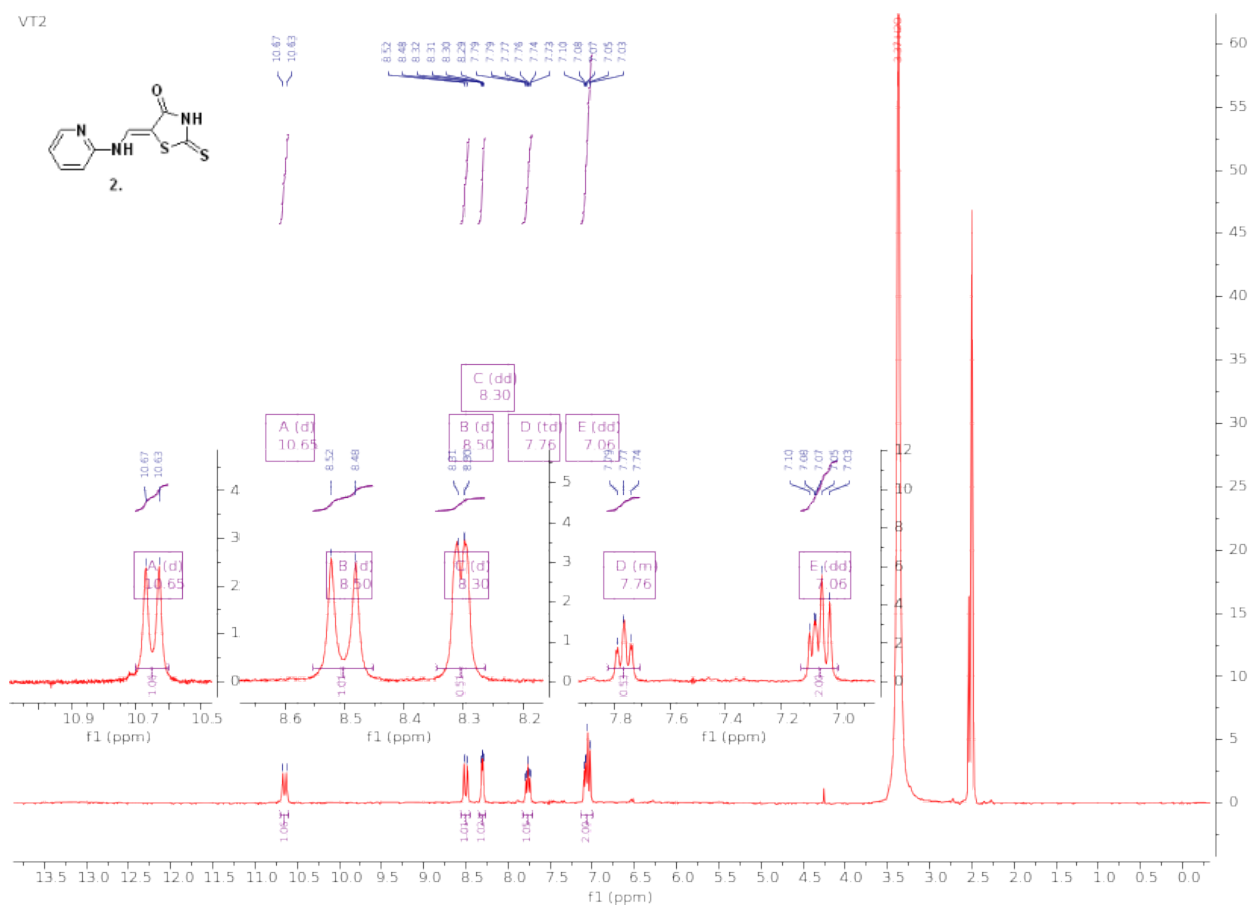


Рис. 2.7. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, сполуки 2.6.

Детальний опис усіх  $^1\text{H}$  ЯМР спектральних характеристик синтезованих сполук **2.2.-2.6** наведено нижче, а також  $^{13}\text{C}$  і  $^{13}\text{C}$  АРТ для сполуки **2.4**.

### Сполука 2.2.

Z-ізомер (~85%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.07 (s, 1H, NH), 10.15 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, NH), 7.93 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, CH=), 7.41 – 7.23 (m, 4H, аром.), 7.08 (t,  $J = 6.9, 1.3$  Hz, 1H, аром.).

E-ізомер (~15%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.49 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, NH), 8.23 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, CH=).

### Сполука 2.3.

Z-ізомер (~90%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.98 (s, 1H, NH), 10.08 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, NH), 7.83 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, CH=), 7.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, аром.), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, аром.), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

E-ізомер (~10%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.49 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, NH), 8.12 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, CH=), 7.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, аром.), 3.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### Сполука 2.4.

Z-ізомер (~90%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.78 (s, 1H, NH), 8.58 (q,  $J = 6.1, 5.6$  Hz, 1H, NH), 7.69 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, CH=), 7.48 – 7.38 (m, 2H, аром.), 7.38 – 7.28 (m, 2H, аром.), 4.49 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  192.86 (C=S), 168.67 (C=O), 143.97 (CH=), 137.46 (аром.), 132.25 (аром.), 129.56 (аром.), 128.65 (аром.), 92.16 (C-5), 51.04 (CH<sub>2</sub>).

E-ізомер (~10%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.88 (s, 1H, NH), 9.23 (q,  $J = 6.1, 5.6$  Hz, 1H, NH), 7.60 (dd,  $J = 25.0, 13.8$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (76 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  147.30 (CH=).

### Сполука 2.5.

Z-ізомер (~85%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.74 (s, 1H, NH), 8.67 – 8.59 (m, 1H, NH), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, аром.), 7.70 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, CH=), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, аром.), 4.59 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



E-ізомер (~15%).  $^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.21 – 9.30 (m, 1H, NH), 7.62 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H, CH=), 4.55 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### Сполука 2.6.

$^1\text{H}$  NMR (302 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.65 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H, NH), 8.50 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H, CH=), 8.30 (d,  $J$  = 8.0, 1H, аром.), 7.76 (d,  $J$  = 7.8, 1H, аром.), 7.03-7.10 (m, 2H, аром.).

Слід відмітити, що у  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі сполуки 2.6 (рисунок 2.7) спостерігалась наявність тільки однієї пари сигналів, що може свідчити про існування лише однієї форми. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрі (рисунок 2.4, 2.5) спостерігається наявність сигналів іліденового атому карбону 143.97 м.ч. для мажорного ізомеру та 147.30 м.ч. для мінорного ізомеру.

#### **Розділ 2.4. *In silico* оцінка/прогнозування лікоподібних параметрів синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6)**

Методи віртуального скринінгу відграють важливу роль в сучасному дизайні лікарських засобів і дозволяють оптимізувати цей процес. З метою оцінки лікоподібних параметрів синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6) нами було проведено *in silico* оцінка ряду молекулярних параметрів (фізико-хімічних дескрипторів) на відповідність до правил “п’яти” Ліпінського та правил Вебера за допомогою он-лайн ресурсу, який функціонує в режимі вільного доступу SwissADME. Також, з використанням методу “Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method (BOILED-Egg)”, який є доступним на вищезгаданому ресурсі і розглядається як доволі точна модель прогнозування, яка працює на алгоритмах обчислення та співставлення параметрів ліофільності (Log P) та

загальна площа полярної поверхні малих молекул (TPSA, ЗППП), було здійснено віртуальну оцінку фармакокінетичних параметрів, таких як всмоктування в шлунково-кишковому тракті та проникнення через гематоенцефальний бар'єр. Цих два параметри мають вирішальне значення для оцінки на різних стадіях/етапах скринінгу/дизайну потенційних лікоподібних молекул.

При проведенні *in silico* скринінгу молекулярних параметрів (фізико-хімічних дескрипторів) на відповідність до правил “п’яти” Ліпінського та правил Вебера за допомогою он-лайн ресурсу SwissADME встановлено, що усі синтезовані 5-амінометиліденпохідні 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону **2.2-2.6** повністю відповідають критеріям лікоподібності згідно правил Ліпінського та правил Вебера (Таблиця 2.2). Це є важливим додатковим аргументом для проведення фармакологічного скринінгу даних сполук.

Таблиця 2.2

Сполука	Правила Ліпінського				Правила Вебера		Відхилення від правил
	ММ ≤ 500	Log P ≤ 5	ЧДН ≤ 5	ЧАН ≤ 10	ЧОЗ ≤ 10	ЗППП ≤ 140	
2.2	236.31	1.86	2	1	2	98.52	0
2.3	266.34	1.88	2	2	3	107.75	0
2.4	284.78	2.58	2	1	3	98.52	0
2.5	303.38	1.99	2	3	5	124.82	0
2.6	237.30	1.27	2	2	2	111.41	0

Примітка: ММ – молекулярна маса; ЧДН - число донорів водневого зв’язку; ЧАН - число акцепторів атому водневого; ЧОЗ – число зв’язків, які обертаються; ЗППП - загальна площа полярної поверхні.

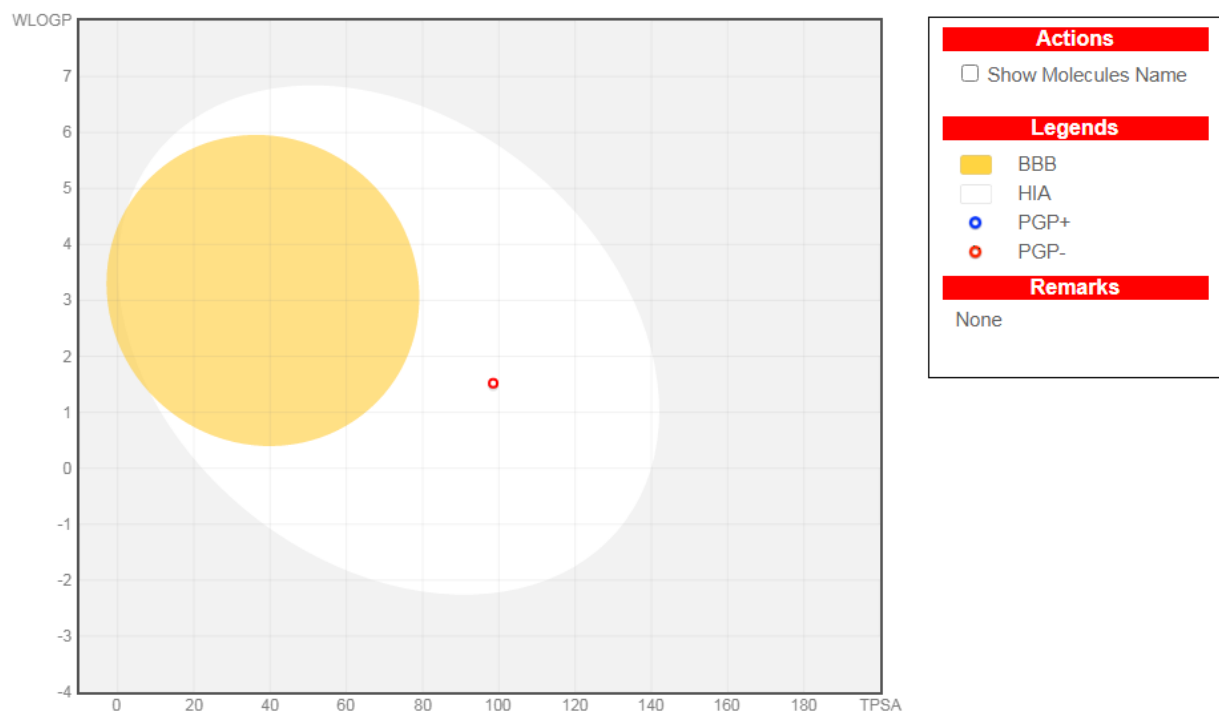


Рис.2.8. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки 2.2 згідно методу BOILED-Egg.

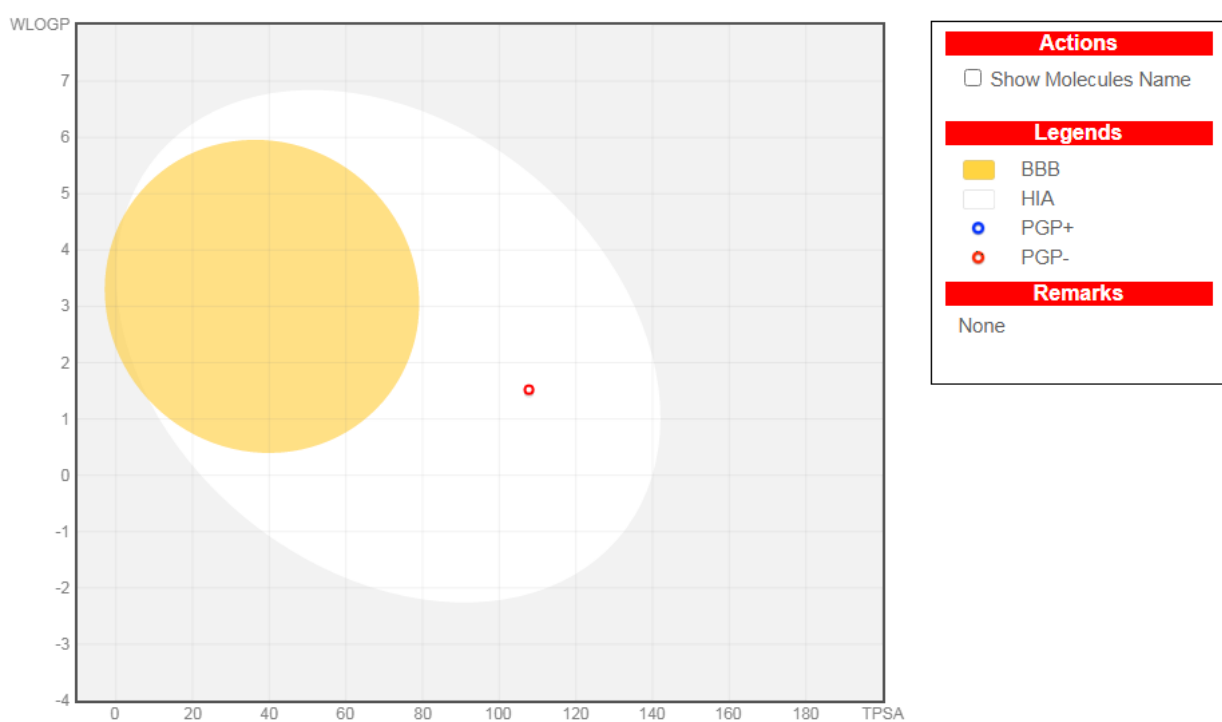


Рис.2.9. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки 2.3 згідно методу BOILED-Egg.

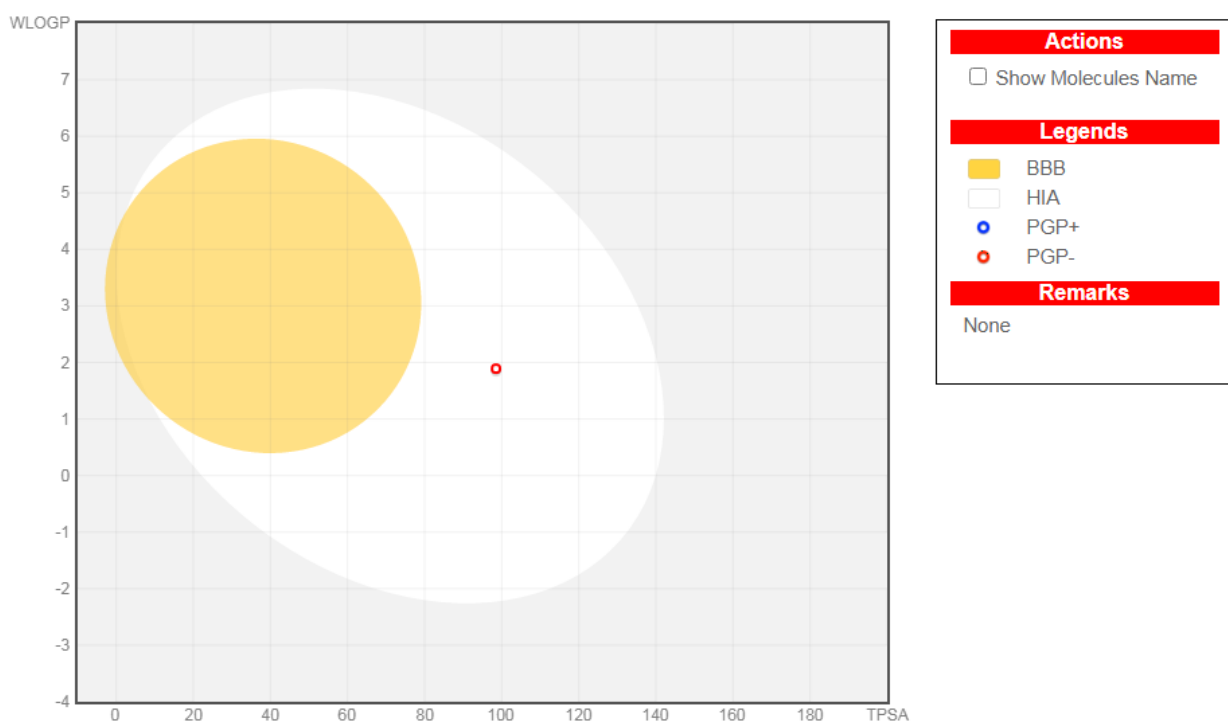


Рис.2.10. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки 2.4 згідно методу BOILED-Egg.

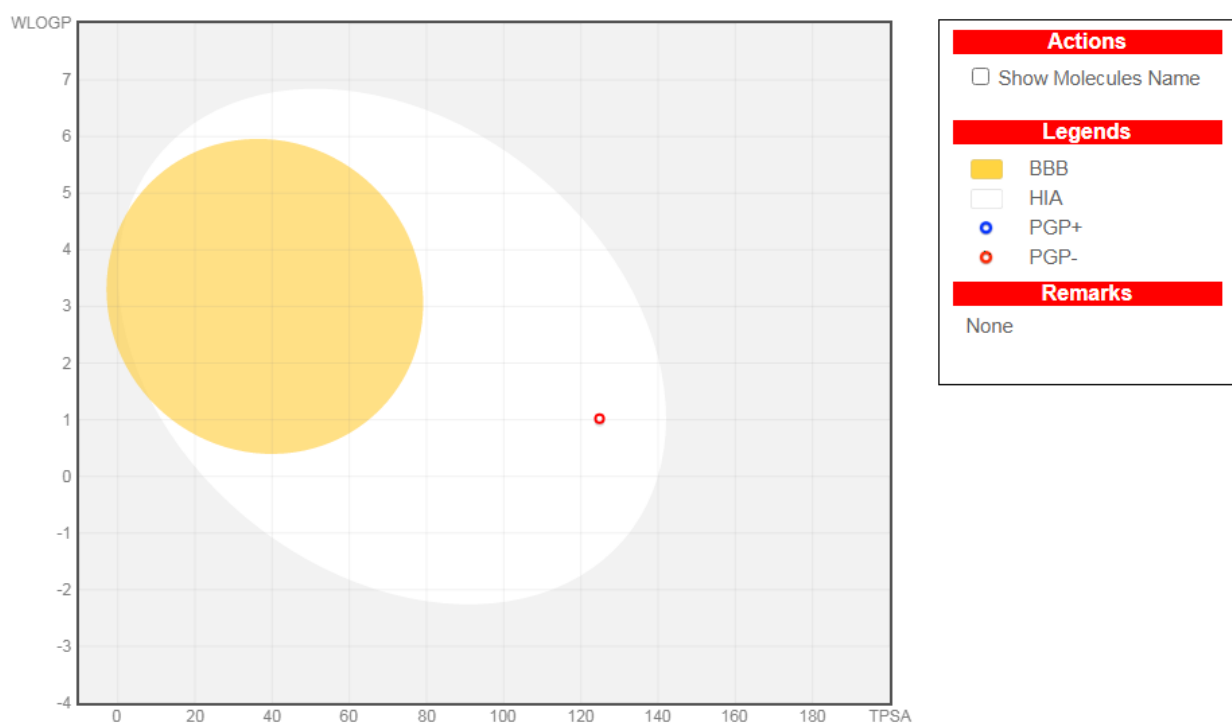


Рис.2.11. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки 2.5 згідно методу BOILED-Egg.

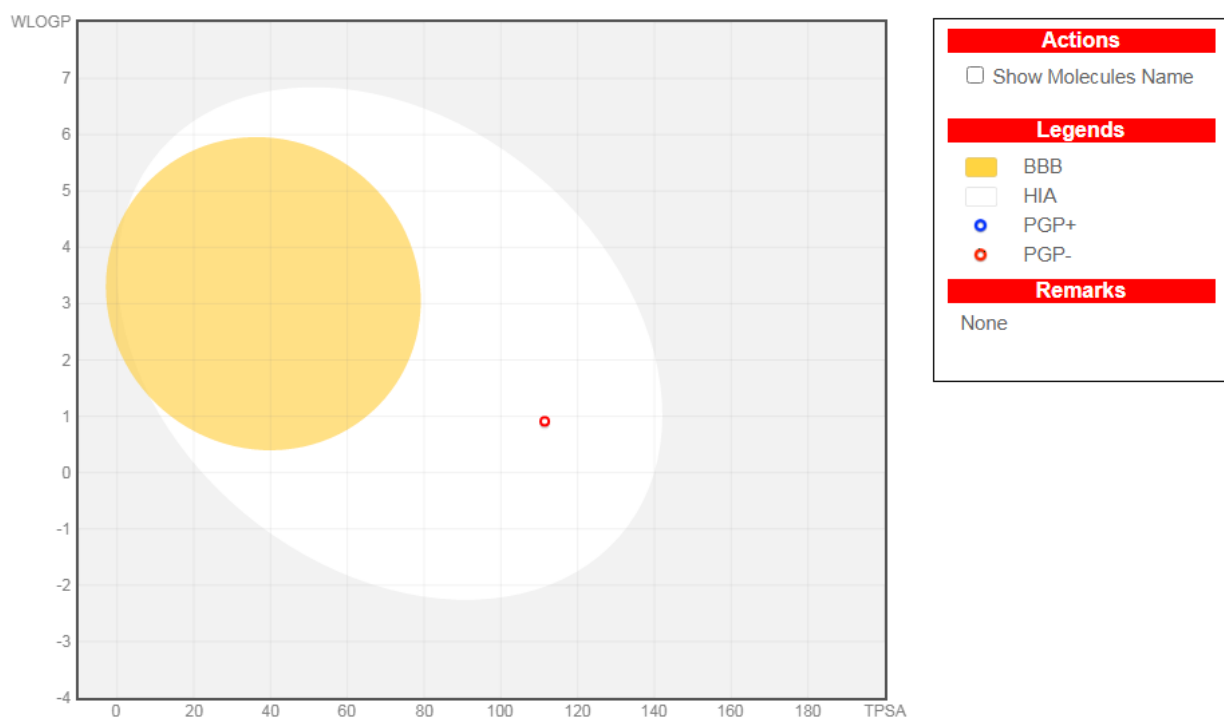


Рис.2.12. Оцінка/прогнозування *in silico* фармакокінетичних параметрів сполуки 2.6 згідно методу BOILED-Egg.

Проте при проведенні *in silico* скринінгу за методом BOILED-Egg синтезовані амінометиліденпохідних 2.2-2.6 встановлено, що параметри їх біодоступності знаходяться за межами бажаних, тобто таких які задовольняють вимоги відомих і потенційних лікарських засобів (рис. 2.8-2.12). Тому логічним є питання оптимізації структури даних молекул, направлених на покращення даних параметрів. Ще однією цікавою

характеристикою, яка отримана для синтезованих іліденпохідних 2.2-2.6 з використанням *in silico* скринінгу за методом BOILED-Egg (рис. 2.8-2.12) є прогнозування відсутності до зв'язування (здатність бути субстратами) даних молекул з важливою біологічною мішенню - P-глікопротеїном. P-Глікопротеїн переносить через клітинну мембрану великий набір субстратів, в тому числі лікарських засобів та потенційно біологічно активним сполук.

## Розділ 2.5. Дослідження *in vitro* антиоксидантної активності синтезованих 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (сполуки 2.2-2.6) на DPPH моделі

З метою оцінки антирадикальних властивостей синтезованих сполук 2.2-2.6 нами був проведений скринінг антиоксидантних властивостей з використанням DPPH моделі. Усі сполуки були протестовані у концентрації 5 мМ і результати тестування наведені на рисунку 2.13.

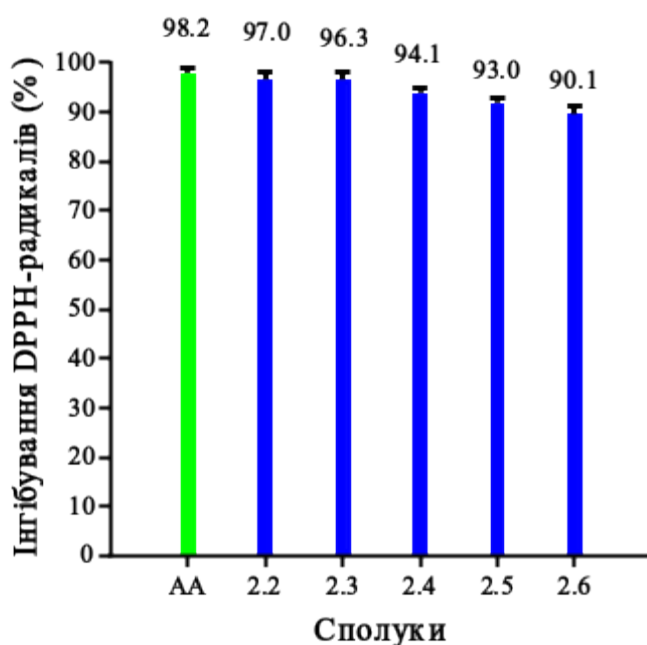


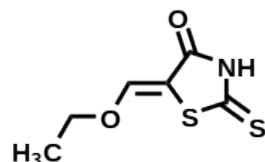
Рис.2.13. Антирадикальна активність сполук 2.2-2.6 в умовах DPPH моделі у концентрації 5 мМ. (AA – аскорбінова кислота).

Як видно з результатів, усі синтезовані сполуки 2.2-2.6 виявляють високий рівень антирадикальної активності в умовах DPPH моделі у концентрації 5 мМ. Рівень активності сполук 2.2-2.6 є співмірний з активністю аскорбінової кислоти, яка була використана як стандарт в даному досліді. Можна припустити, що такий високий рівень активності

досліджуваних сполук може бути пояснений сильною кислотністю NH групи гетероциклічного кільця і в такий спосіб інгібувати DPPH радикали.

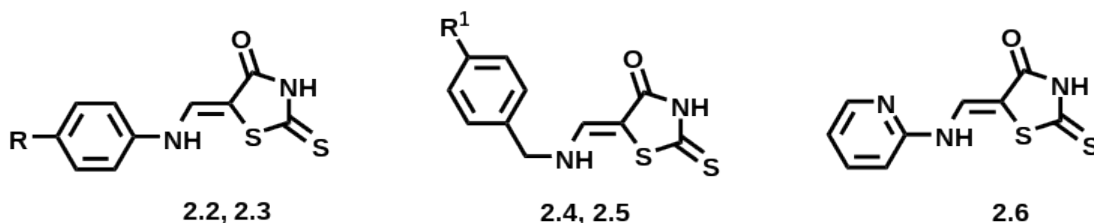
## Розділ 2.6. Опис експериментів

### *Методика синтезу 5-(етоксиметиліден)-2-тіоксотіазолідин-4-он (2.1)*



Суміш 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (10 ммоль) та тріетилортоформіату (12 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год в середовищі оцтового ангідриду. Отриманий червоний осад перекристалізували з етанол<sub>2</sub>. Вихід 79 %.  $T_{пл}$  155-158 °С.

### *Загальна методика синтезу похідних 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (2.2-2.6).*



У круглодонну колбу поміщають по 0,01 моль 5-етоксиметиліден-тіазолідин-4-ону та відповідного амінопохідного, додають 10 мл етилового (ізопропілового) спирту. Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з етанолу або сумішки ДМФА - етанол.

## ВИСНОВКИ

1. Проведений літературний огляд свідчить про перспективність пошуку синтетичних досліджень та фармакологічного скринінгу 5-ене-4-тіазолідинонів як оригінальних потенційних біологічно активних сполук.
2. При взаємодії 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону (роданіну) з тріетилортоформіатом отримано відповідне 5-етоксиметиліденпохідне, яке є зручним “білдінг-блоком” в реакціях амінолізу.
3. Взаємодією синтезованого 5-етоксиметиліденпохідного з серією ароматичних, алкілароматичних та гетероароматичних амінів синтезовано групу 5-(арил/алкіларил/гетерил)амінометиліденпохідних як оригінальних потенційних біологічно активних сполук, що представляють інтерес для фармакологічного скринінгу.
4. На основі використанням комплексу методів  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії та мас-спектроскопії встановлено наявність у синтезованих 5-(арил/алкіларил)амінометиліденпохідних E/Z-ізомерії.
5. Проведено *in silico* скринінг молекулярних дескрипторів на відповідність до за допомогою он-лайн ресурсу SwissADME внаслідок чого встановлено, що усі синтезовані 5-амінометиліденпохідних 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону повністю відповідають критеріям лікоподібності згідно правил Ліпінського та правил Вебера.
6. Досліджено антиоксиданту активність *in vitro* для синтезованих сполук та встановлено, що 5-(арил/алкіларил/гетерил)амінометиліденпохідні 2-тіоксо-тіазолідин-4-ону є перспективними “каркасами” для дизайну та спрямованого синтезу потенційних антиоксидантних агентів.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Barreca, M. L.; Iraci, N.; Manfroni, G.; Cecchetti V.; Allosteric Inhibition of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase: *In silico* Strategies for Drug Discovery and Development. *Future Med. Chem.* **2011**, *8*, 1027-1055.
2. Bhat, B. A.; Ponnala, S.; Sahu, D. P.; Tiwari, P.; Tripathi, B. K.; Srivastava, A. K. Synthesis and Antihyperglycemic Activity Profiles of Novel Thiazolidinedione Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5857-5864.
3. Bozda-Dundar, O.; Coban, T.; Ceylan-Unlusoy, M.; Ertan, R. Radical Scavenging Capacities of Some Thiazolylthiazolidine-2,4-dione Derivatives. *Med. Chem. Res.*; **2009**, *18*, 1-7.
4. Brooke, E. W.; Davies, S. G.; Mulvaney, A. W.; Okada, M.; Pompeo, F.; Sim, E.; Vickers, R. J.; Westwood, I. M. Synthesis and In Vitro Evaluation of Novel Small Molecule Inhibitors of Bacterial Arylamine N-Acetyltransferases (NATs). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2527–2530.
5. Brown, F. C. 4-Thiazolidinones. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463-521.
6. Carlson, E. E.; May, J. F.; Kiessling, L. L. Chemical Probes of UDP-Galactopyranose Mutase *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 825-837.
7. Chandrappa, S.; Kavitha, C. V.; Shahabuddin, M. S.; Vinaya, K.; Kumar, C. S. A.; Ranganatha, S. R.; Raghavan, S. C.; Rangappa, K. S. Synthesis of 2-(5-((5-(4-Chlorophenyl)furan-2-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl)acetic Acid Derivatives and Evaluation of Their Cytotoxicity and Induction of Apoptosis in Human Leukemia Cells. *Biorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2576-2584.
8. Chen L.F., Chopra T., Kaye K.S. *Med. Clin. N. Am.*, 2011, Vol. 95, P.647-676.
9. Chen, Z. H.; Zheng, C. J.; Sun, L.; Piao, H. R. Synthesis of New Chalcone Derivatives Containing a Rhodanine-3-acetic Acid Moiety with Potential Antibacterial Activity *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5739-5743.

10. Cho, H.; Tai, H. H. Thiazolidinediones as a Novel Class of NAD<sup>+</sup>-Dependent 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Inhibitors. *Arch. Biochem. Biophys.* **2002**, *405*, 247-251.
11. Cutshall, N. S.; O'Day, C.; Prezhdo, M. Rhodanine Derivatives as Inhibitors of JSP-1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3374-3379.
12. Dayam, R.; Sanchez, T.; Clement, O.; Shoemaker, R., Sei, S., Neamati, N.  $\beta$ -Diketo Acid Pharmacophore Hypothesis. 1. Discovery of a Novel Class of HIV-1 Integrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 111-120.
13. Desvergne, B.; Wahli, W. Peroxisome Proliferator-activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism. *Endocr. Rev.* **1999**, *20*, 649-688.
14. Ead H. A. et al. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1987, Vol. 320, P. 1227–1231.
15. El-Kabbani, O.; Ruiz, F.; Darmanin, C.; Chung, R. T. Aldose Reductase Structures: Implications for Mechanism and Inhibition. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 750-762.
16. Felise, H. B.; Nguyen, H. V.; Pfuetzner, R. A.; Barry, K. C.; Jackson, S. R.; Blanc, M.-P.; Bronstein, P. A.; Kline, T.; Miller, S. I. An inhibitor of Gram-negative bacterial virulence protein secretion. *Cell Host Microbe*, **2008**, *4*, 325-336.
17. Forino, M.; Johnson, S.; Wong, T. Y.; Savinov, A. Y.; Li W.; Fattorusso R.; Becattini, B.; Orry, A. J.; Jung, D.; Abagyan, R. A.; Smith, J. W.; Alibek, K.; Liddington, R. C.; Strongin, A. Y.; Pellecchia M. Efficient Synthetic Inhibitors of Anthrax Lethal Factor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **2005**, *102*, 9499-9504.
18. Fu, H.; Hou, X.; Wang, L.; Dun, Y.; Yang, X.; Fang, H. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-rhodanine Benzoic Acids as Anti-apoptotic Protein Bcl-2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5265-5269.
19. Ge, X.; Wakim, B.; Sem, D. S. Chemical Proteomics-Based Drug Design: Target and Antitarget Fishing with a Catechol – Rhodanine Privileged Scaffold for NAD(P)(H) Binding Proteins. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4571-4580.
20. Golota S. et al. *Modern Directons in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology*, Lviv, 2015, P. 71-75.

21. Grant, E. B.; Guiadeen, D.; Baum, E. Z.; Foleno, B. D.; Jin, H.; Montenegro, D. A.; Nelson, E. A.; Bush, K.; Hlasta, D. J. The Synthesis and SAR of Rhodanines as Novel Class C-Lactamase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2179-2182.
22. Gualtieri M. et al. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, Vol. 58, P. 778 – 783.
23. Havrylyuk, D.; Kovach, N.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Lesyk, R. Synthesis and Anticancer Activity of Isatin-Based Pyrazolines and Thiazolidines Conjugates. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 514-522.
24. Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Gzella, A.; Lesyk, R. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8630-8641.
25. Havrylyuk, D.; Zimenkovsky, B.; Vasylenko, O.; Zaprutko, L.; Gzella, A.; Lesyk, R. Synthesis of Novel Thiazolone-based Compounds Containing Pyrazoline Moiety and Evaluation of Their Anticancer Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1396-1404
26. Irvine, M. W.; Patrick, G. L.; Kewney, J.; Hastings, S. F.; MacKenzie, S. J. Rhodanine Derivatives as Novel Inhibitors of PDE4. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2032-2037.
27. Jin, X.; Zheng, C. J.; Song, M. X.; Wu, Y.; Sun, L. P.; Li, Y. J.; Yu, L. J.; Piao, H. R. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of L-phenylalanine-derived C5-substituted Rhodanine and Chalcone Derivatives Containing Thiobarbituric Acid or 2-Thioxo-4-thiazolidinone. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 203-209.
28. Juhász, L.; Docsa, T.; Brunyászki, A.; Gergely, P.; Antus, S. Synthesis and Glycogen Phosphorylase Inhibitor Activity of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4048–4056.
29. Kaminsky, D. V.; Kryshchychyn, A.; Lesyk R. B. Peroxisome Proliferator Activated Receptors as Prospective Biological Targets for Rational Design of Innovative Drugs. *J. Org. Pharm. Chem.* **2013**, *11*, 26-36 (*in Ukrainian*).

30. Kaminsky, D. V.; Lesyk, R. B. Structure-anticancer Activity Relationships Among 4-Azolidinone-3-carboxylic Acids Derivatives. *Biopolym. Cell*, **2010**, *26*, 136-145.
31. Kaminsky, D. V.; Roman, O. M.; Atamanyuk, D. V.; Lesyk, R. B. 5-Ylidene-2-thioxo-4-thiazolidinone-3-succinic Acids and Their Derivatives: Synthesis, Anticancer Activity, QSAR-analysis *J. Org. Pharm. Chem*, **2006**, *4*, 41-48. (*in Ukrainian*)
32. Kaminsky, D.; Zimenkovsky, B.; Lesyk, R. Synthesis and in vitro Anticancer Activity of 2, 4-azolidinedione-acetic Acids Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3627-3636.
33. Kline, T.; Felise, H. B.; Barry, K. C.; Jackson, S. R.; Nguyen, H. V.; Miller, S. I. Substituted 2-Imino-5-arylidene-thiazolidin-4-one Inhibitors of Bacterial Type III Secretion. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7065-7074.
34. Küçükgül, İ.; Satılmış, G.; Gurukumar, K. R.; Basu, A.; Tatar, E.; Nichols, D. B.; Talele, T. T.; Kaushik-Basu, N. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a New Class of Non-Nucleoside Inhibitors of HCV NS5B Polymerase. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 931-941.
35. Kulkarni, S. K.; Singh, V. P. Positioning Dual Inhibitors in the Treatment of Pain and Inflammatory Disorders. *Infammopharmacol.* **2008**, *16*, 1-15.
36. Lesyk, R. B.; Zimenkovsky, B. S. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1547-1577.
37. Liu, J. C.; Zheng, C. J.; Wang, M. X.; Li, Y. R.; Ma, L. X.; Hou, S.; Piao, H. R. Synthesis and Evaluation of the Antimicrobial Activities of 3-((5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-thioxothiazolidin-4-one Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 405-410.
38. Liu, X. F.; Zheng, C. J.; Sun, L.; Liu, X. K.; Piao, H. R. Synthesis of New Chalcone Derivatives Bearing 2,4-Thiazolidinedione and Benzoic Acid Moieties as Potential Anti-bacterial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3469-3473.

39. Lohary, B. B.; Bhushan, V.; Reddy, A. S.; Rao, P. B.; Reddy, N. J.; Harikishore, P.; Haritha, N.; Vikramadityan, R. K.; Chakrabarti, R.; Rajagopalan, R.; Katneni, K. Novel Euglycemic and Hypolipidemic Agents. 4. Pyridyl- and Quinolinyl-containing Thiazolidinediones. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2569–2581.
40. Lugovskoy, A. A.; Degterev, A. I.; Fahmy, A. F.; Zhou, P.; Gross, J. D.; Yuan, J.; Wagner, G. A Novel Approach for Characterizing Protein Ligand Complexes: Molecular Basis for Specificity of Small-Molecule Bcl-2 Inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1234-1240.
41. Maccari, R.; Paoli, P.; Ottanà, R.; Jacomelli, M.; Ciurleo, R.; Manao, G.; Steindl, T.; Langer, T.; Vigorita, M. G.; Camici, G. 5-Arylidene-2,4-thiazolidinediones as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatases. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**; *15*, 5137-5149.
42. Maga, G.; Falchi, F.; Garbelli, A.; Belfiore, A.; Witvrouw, M.; Manetti, F.; Botta, M. Pharmacophore Modeling and Molecular Docking Led to the Discovery of Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus-1 Replication Targeting the Human Cellular Aspartic Acid-Glutamic Acid-Alanine-Aspartic Acid Box Polypeptide 3. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6635–6638.
43. Momose Y. et al. *Chem Pharm Bull.* 1991, Vol. 39 (6), P. 1440-1445.
44. Moore, J. T.; Collins, J. L.; Pearce, K. H. The Nuclear Receptor Superfamily and Drug Discovery. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 504–523.
45. Mounyr B., Sadiki M., Ibsouda S.-K.. *J. Pharm. Analysis.* 2016, Vol.6., № 2, P. 71-79
46. Nastasă, C.; Tipericiu, B.; Pârvu, A.; Duma, M.; Ionut, I.; Oniga, O. Synthesis of New N-Substituted 5-Arylidene-2, 4-thiazolidinediones as Anti-Inflammatory and Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 481-490.
- a. New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації:  
<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm>

47. Nori, D. L. S.; Satyanarayan, K. V. V. V.; Avupati, V. R.; Bugata, B. K.; Yenupuri, S. Synthesis, Characterization and In Vitro Evaluation of Some New 5-Benzylidene-1, 3-thiazolidine-2, 4-dione Analogs as New Class of  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors. *Eur. J. Chem.* **2014**, *5*, 144-149.
48. Orchard, M. G.; Neuss, J. C.; Galley, C. M. S.; Carr, A.; Porter, D. W.; Smith, P.; Scopes, D. I. C.; Haydon, D.; Vousden, K.; Stubberfield, C. R.; Young, K.; Page, M. Rhodanine-3-acetic Acid Derivatives as Inhibitors of Fungal Protein Mannosyl Transferase 1 (PMT1). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3975–3978.
49. Payne D. J. et al. Nature Reviews. Drug Discovery. 2006, P.29-40.
50. Plevachuk, N. E.; Komaritsa, I. D. A Study of Azolidones and Their Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 144-145.
51. Pomel, V.; Klicic, J.; Covini, D.; Church, D. D.; Shaw, J.; Roulin, K.; Burgat-Charvillon, F.; Valognes, D.; Camps, M.; Chabert, C.; Gillieron, C.; Francuon, B.; Perrin, D.; Leroy, D.; Gretener, D.; Nichols, A.; Vitte, A.; Carboni, S.; Rommel, C.; Schwarz, M. K.; Ruckle, T. Furan-2-ylmethylene Thiazolidinediones as Novel, Potent, and Selective Inhibitors of Phosphoinositide 3-Kinase. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3857-3871.
52. Reginato, M. J.; Lazar, M. A. Mechanisms by which Thiazolidinediones Enhance Insulin Action. *Trends Endocrinol. Metab.* **1999**, *10*, 9-13.
53. Salamone, S.; Colin, C.; Grillier-Vuissoz, I.; Kuntz, S.; Mazerbourg, S.; Flament, S.; Martin, H.; Richert, L.; Chapleur, Y.; Boisbrun, M. Synthesis of New Troglitazone Derivatives: Anti-proliferative Activity in Breast Cancer Cell Lines and Preliminary Toxicological Study. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 206-215.
54. Schepetkin, I. A.; Khlebnikov, A. I.; Kirpotina, L. N.; Quinn, M. T. Novel Small-molecule Inhibitors of Anthrax Lethal Factor Identified by High-throughput Screening. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5232-5244.
55. Shiau, C. W.; Yang, C. C.; Kulp, S. K.; Chen, K. F.; Chen, C. S.; Huang, J. W.; Chen, C. S. Thiazolidinediones Mediate Apoptosis in Prostate Cancer Cells in Part Through Inhibition of Bcl-xL/Bcl-2 Functions Independently of PPAR $\gamma$ . *Cancer Res.* **2005**, *65*, 1561-1569.

56. Shih, M. H.; Ke, F. Y. Syntheses and Evaluation of Antioxidant Activity of Sydnonylsubstituted Thiazolidinone and Thiazoline Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4633-4643.
57. Silva, A. A. R.; Silvagoes, A. J.; Lima, W. T.; Souzamaia M. B. Antiedematogenic Activity of Two Thiazolidine Derivatives: *N*-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)Rhodanine (GS26) and *N*-Tryptophyl-5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2, 4-thiazolidinedione (GS28). *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1351-1355.
58. Sim, M. M.; Ng, S. B.; Buss, A. D.; Crasta, S. C.; Goh, K. L.; Lee, S. K. Benzylidene Rhodanines as Novel Inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine Ligase *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 697-699.
59. Smith, T. K.; Young, B. L.; Denton, H.; Hughes, D. L.; Wagner, G. K. First Small Molecular Inhibitors of *T. brucei* Dolicholphosphate Mannose Synthase (DPMS), a Validated Drug Target in African Sleeping Sickness. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1749-1752.
60. Soltero-Higgin M.; Carlson E. E.; Phillips J. H. Identification of Inhibitors for UDP-galactopyranose Mutase. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *34*, 10532-10533.
61. Song, Y.; Connor, D. T.; Doubleday, R.; Sorenson, R. J.; Sercel, A. D.; Unangst, C.; Roth, B. D.; Gilbertsen, R. B.; Chan, K.; Schrier, D. J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D. A.; Dyer, R. D. Synthesis, Structure-Activity Relationships, and In Vivo Evaluations of Substituted Di-Tert-Butylphenols as a Novel Class of Potent, Selective, and Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors. 1. Thiazolone and Oxazolone Series. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1151-1160.
62. Sudo, K.; Matsumoto, Y.; Matsushima, M.; Fujiwara, M.; Konno, K.; Shimotohno, K.; Shigeta, S.; Yokota, T. Novel hepatitis C virus protease inhibitors: thiazolidine derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1997**, *238*, 643-647
63. Szychowski, K. A.; Leja, M. L.; Kaminsky, D. V.; Binduga, U. E.; Pinyazhko, R.; Lesyk, R. B.; Gmiński, J. Study of Novel Anticancer 4-Thiazolidinone Derivatives. *Chem. Biol. Interact.* **2017**, *262*, 46-56.

64. Thaggikuppe Krishnamurthy, P.; Joghee Nanjan Chandrasekar, M.; Joghee Nanjana, M. Newer Approaches to the Discovery of Glitazones. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 66-72.
65. Tomašić, T.; Kovač, A.; Simčić, M.; Blanot, D.; Grdadolnik, S. G.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Mašič, L. P. Novel 2-Thioxothiazolidin-4-one Inhibitors of Bacterial MurD Ligase Targeting D-Glu- and Diphosphate-binding Sites. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3964-3975.
66. Tomasic, T.; Sink, R.; Zidar, N.; Fic, A.; Contreras-Martel, C.; Dessen, A.; Patin, D.; Blanot, D.; Muller-Premru, M.; Gobec, S.; Zega, A.; Kikelj, D.; Peterlin Masic, L. Dual Inhibitor of MurD and MurE Ligases from Escherichia Coli and Staphylococcus Aureus. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 626-630.
67. Tomašić, T.; Zidar, N.; Mueller-Premru, M.; Kikelj, D.; Mašič, L. P. Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Ylidenethiazolidin-4-ones and 5-Benzylidene-4,6-pyrimidinediones. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1667-1672.
68. Tuncbilek, M.; CanEke, B.; Ayhan-Kilcigil, G.; Çoban, T.; Iscan, M. Evaluation of the Antioxidant Effects of Some Flavonylthiazolidinediones by Determining Their Effects on Lipid Peroxidation, Superoxide Anion Formation, and 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Stable Free Radical. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 912-915
69. Unangst, C.; Connor D. T.; Cetenko W. A.; Sorenson, R. J.; Kostlan, C. R.; Sircar, J. C.; Wright, C. D.; Schrier, D. J.; Dyer, R. D. Synthesis and Biological Evaluation of 5-3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -Thiazoles, and -Imidazoles: Novel Dual 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors with Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 322-328.
70. Vermehren, J.; Sarrazin, C. New HCV Therapies on the Horizon, *Clin. Microbiol. Infect.* **2011**, *17*, 122-134.
71. Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Zani, F.; Dearden, J.; Hewitt, M. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones Analogues of 2-Thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with Antimicrobial Activity: Synthesis and Structure Activity Relationship. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3714-3724.



72. Wang, S.; Zhao, Y.; Zhang, G.; Lv, Y.; Zhang, N.; Gong, P. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 4-Thiazolidinones Containing Indolin-2-one Moiety as Potential Antitumor Agent. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3509-3518.
73. Wu, Y.; Tai, H. H.; Cho, H. Synthesis and SAR of Thiazolidinedione Derivatives as 15-PGDH Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1428-1433.
74. Xing, C.; Wang, L.; Tang, X.; Sham, Y. Y. Development of Selective Inhibitors for Anti-Apoptotic Bcl-2 Proteins from BHI-1. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2167-2176.
75. Xu, L. L.; Zheng, C. J.; Sun, L.; Miao, J.; Piao, H. R. Synthesis of Novel 1, 3-Diaryl Pyrazole Derivatives Bearing Rhodanine-3-fatty Acid Moieties as Potential Antibacterial Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 174-178.
76. Yan, S.; Appleby, T.; Larson, G.; Wu, J. Z.; Hamatake, R. K.; Hong, Z.; Yao, N. Thiazolone-acylsulfonamides as Novel HCV NS5 B Polymerase Allosteric Inhibitors: Convergence of Structure-based Drug Design and X-Ray Crystallographic Study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1991-1995.
77. Yan, S.; Appleby, T.; Larson, G.; Wu, J. Z.; Hamatake, R.; Hong, Z.; Y. N. Structure-Based Design of a Novel Thiazolone Scaffold as HCV NS5 B Polymerase Allosteric Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5888-5891.
78. Zervosen, A.; Lu, W. P.; Chen, Z.; White, R. E.; Demuth, T. P.; Frère, J. M. Interaction Between Penicilin-Binding Proteins (PBPs) and Two Novel Classes of PBP Inhibitors, Arylalkylidene Rhodanines and Arylalkylidene Iminothiazolidin-4-ones. *Antimicrob. Agents and Chemoterap.* **2004**, *48*, 961-969.
79. Zidar, N.; Tomasic, T.; Sink, R.; Rupnik, V.; Kovac, A.; Turk, S.; Patin, D.; Blanot, D.; Contreras Martel, C.; Dessen, A.; Müller Premru, M.; Zega, A.; Gobec, S.; Peterlin Masic, L.; Kikelj, D. Discovery of Novel 5-Benzylidenerhodanine and 5-Benzylidenethiazolidine-2, 4-dione Inhibitors of MurD Ligase. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6584-6594.
80. Emolecules [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://www.emolecules.com/>.

81. Reaxys [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу:  
<https://www.reaxys.com>.

82. SciFinder [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу:  
<https://scifinder.cas.org/>.