

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

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ 5-ЕТОКСИ (АРИЛАМІНО) МЕТИЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ БЕНЗТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ В 3 ПОЛОЖЕННІ

©Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Грабоус, О. М. Василенко²,
Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹*Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського*

²*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

Резюме: на основі послідовних реакцій 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідону та 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду з ортоетилформіатом та ароматичними амінами запропоновано метод синтезу 5-ариламінометиліденпохідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в 3 положенні тіазолідинового циклу. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ЯМР спектроскопії. Вивчення протитуберкульозної активності дозволило встановити високу туберкулостатичну дію N-бензтіазол-2-іл-N-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетаміду, який відібрано для подальших *in vivo* досліджень.

Ключові слова: синтез, 5-ариламінометиліден-4-тіазолідинони, протитуберкульозна активність.

Вступ. Систематичне вивчення гетерилзаміщених 4-тіазолідинонів свідчать про перспективу пошуку нових високоактивних сполук серед зазначеного класу похідних як потенційних протипухлинних, антимікробних, протівірусних, протипаразитарних агентів [1, 2, 5, 6, 8, 11–14]. Особливий фармакологічний інтерес викликають неконденсовані системи, що містять тіазолідиновий та бензтіазольний фрагменти [3, 4, 7, 10]. Поєднання двох наведених молекулярних «каркасів» (так званих «привілейованих структур» у сучасній медичній хімії) дозволило нам ідентифікувати сполуки-хіти з широким спектром фармакологічної активності, причому аналіз зв'язку «структура-активність» засвідчив критичний вплив будови замісника в 5 положенні 4-тіазолідинового циклу на прояв протипухлинної [7, 10] та протитуберкульозної [3, 7] активностей. Продовжуючи розвиток тематики 5-заміщених 4-тіазолідинонів, ми здійснили спрямований синтез 5-етокси(ариламіно)метиліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів із бензтіазольним фрагментом в 3 положенні для фармакологічного скринінгу на протитуберкульозну активність.

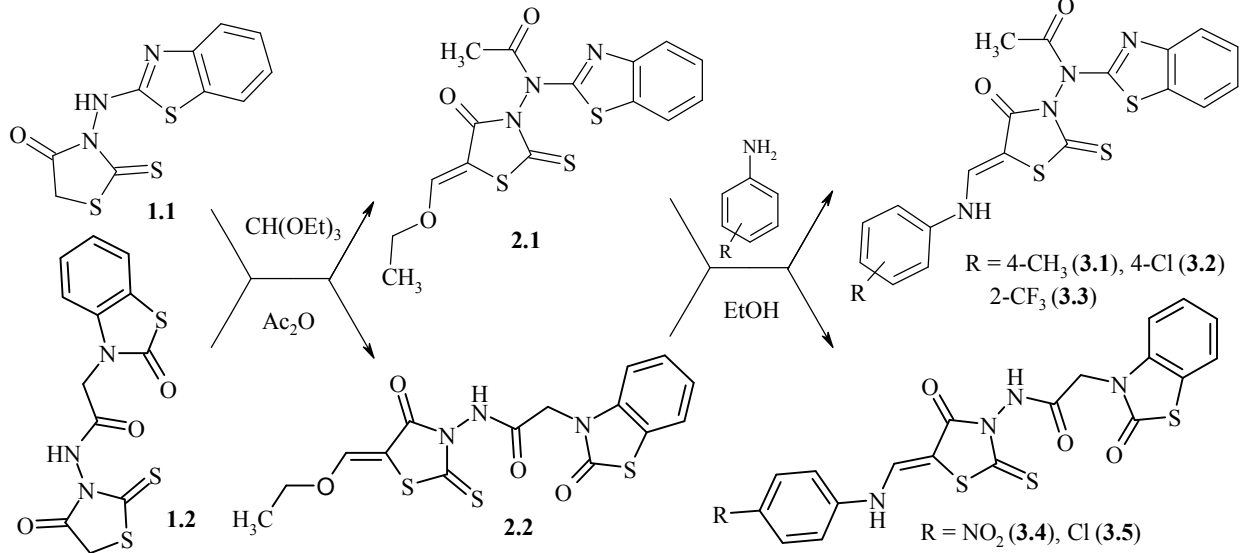
Методи дослідження. Синтетична частина досліджень полягала у структурній модифікації по 5 положенню роданінового циклу 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідону та 2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)-ацетаміду, одержаних за відомими методиками [3, 7, 10]. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами ¹H та ¹³C-ЯМР спектроскопії.

Спектри ПМР знімали на приладі Varian Gemini 300 та ¹³C ЯМР на приладі Varian Mercury-400, розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфур у відповідають вирахуванню (±0,3 %). Протитуберкульозну активність вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб [15]. *In vitro* дослідження проведено стосовно *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) у середовищі BACTEC 12B із використанням барвника Alamar Blue Assay - MABA [9]. Сполуку вивчали у десяти дворазових розведеннях від 100 до 0,19 мкг/мл. Інгібуючу концентрацію (IC), що викликає пригнічення росту культури штаму *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv на 50% та 90%, розраховували як найнижчу концентрацію сполуки, яка призводить до зменшення флуоресценції на 50% та 90% відносно контролю [9, 15].

Результати й обговорення. Лабільність атомів в положенні 5 молекули роданіну зумовлює взаємодію останнього з ортоєфірами карбонових кислот. Так, 3-карбоксиметилроданін реагує з ортоетилформіатом у середовищі оцтового ангідриду з утворенням 3-карбоксиметил-5-етоксиметиліденроданіну як проміжного реагенту для реакцій з первинними і вторинними амінами у спирті з утворенням 5-заміщених

амінометиліденпохідних 3-карбоксиметилроданіну [2]. Ми апробували в умовах зазначеної реакції 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідон **1.1** та 2-(2-оксобензтіазол-3-іл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)ацетамід **1.2**. При нагріванні зазначених вихідних сполук з ортоетилформіатом у середовищі оцтового ангідриду відбувається конденсація за положенням 5 роданінового циклу. Необхідно відзначити, що для сполуки **1.1**

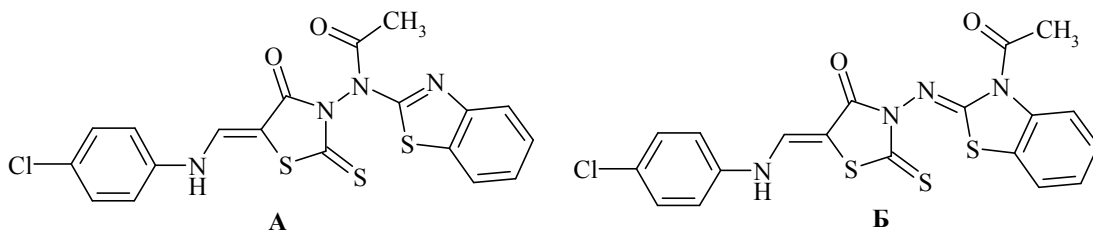
спостерігається одночасне ацетилювання екзоциклічного атома нітрогену гідразинної таутомерної форми [10]. *N*-(бензтіазол-2-іл)-*N*-(5-етоксиметиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетамід **2.1** та *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамід **2.2** при взаємодії з ароматичними амінами в середовищі етанолу утворюють 5-ариламінометиліденпохідні **3.1-3.5** за схемою:



Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. Так, для 5-ариламінометиліденпохідних *N*-(бензтіазол-2-іл)-*N*-(2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів **3.1-3.3** проходження реакції ацетилювання підтверджено характерним трьохпротонним синглетом ацетоксигрупи при 2,53 м.ч., а амінометиліденовий фрагмент утворює 2 уширені синглети при ~8.30 та ~10.90 м.ч. В спектрі ПМР *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду (**2.2**) характеристичним є сигнали етоксиметиліденового

фрагмента в положенні 5 у вигляді триплета і квартета при 1,33 м.ч. і 4,45 м.ч. і однопротонного синглету при 8,31 м.ч. Проходження реакції амінолізу (сполука **3.5**) підтверджено характерними субспектром амінометиліденової групи у вигляді синглету при 8,31 м.ч. та уширеного синглету при 10,57 м.ч.

Важливо вказати, що для 5-заміщених похідних роданіну **3.1-3.3** можливе утворення двох продуктів **A** і **B** (на прикладі **3.2**) за рахунок прототропної гідразино-гідразонної таутомерії вихідної речовини **1.1**.



У наведених альтернативних формулах **A** і **B** розміщення протонів є практично ідентичним, тому аналіз спектру на ядрах ^1H не може чітко характеризувати будову сполуки. З метою встановлення структури похідного **3.2**, а також достовірного трактування наведених вище реакцій, додатково до спектра ПМР проведено спектральне дослідження на ядрах ^{13}C

та інтерпретацію гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C через один хімічний зв'язок (метод HMQC) та через 2-3 хімічних зв'язки (метод HMBC) (рис. 1). У таблиці 1 наведені координати крос-пиків, виявлених у відповідних двовимірних спектрах.

Фрагмент COCH_3 не дає жодних кореляцій з іншими фрагментами молекули, що можна роз-

Таблиця 1. Результати інтерпретації гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C сполуки **3.2**

^1H , δ	^1H , δ (м.ч.)		^{13}C , δ (м.ч.)	
	COSY	NOESY	HMOC	HMBC
7,42	-	-	130,19, 119,69	130,19, 119,69, 129,20, 139,29
10,58	8,34	8,34	-	139,21
8,34	10,58	10,58	139,21	139,29, 91,14, 162,75
2,23	-	-	21,51	171,26
8,04	7,36	7,36	122,72	127,28, 147,74
7,36	8,04, 7,44	8,04, 7,44	125,35	122,23, 133,47
7,44	7,36, 7,72	7,36, 7,72	127,28	122,72, 147,74
7,72	7,44	7,44	122,23	125,35, 133,47

глядати як один з аргументів на користь структури **A**. У випадку реалізації структури **B** правдоподібною є взаємодія протонів COCH_3 - C^{4b}H через простір, що в спектрах NOESY проявляється у вигляді крос-піка. Проте такого крос-піка у спектрі не спостерігається.

Основним аргументом на користь структури **A** є певна картина сигналів протонів і карбонів бензтіазолу. Так, при симуляціях спектрів у випадку структури **A** набір протонів (4-5-6-7) 7,90, 7,40, 7,20, 7,80, а у випадку **B** – 7,50, 7,20, 7,40, 6,70, причому в експерименті – 7,72, 7,44, 7,36, 8,04. Необхідно відзначити, що різниця сигналів 4 і 7 у випадку **A** становить 0,1 м.ч., у випадку **B** – 0,8 м.ч., а в експерименті – 0,32 м.ч. Аналогічно сигнали атомів карбону для структури **A** (3а-4-

5-6-7-7а) 151-117-125-122-117-130, для **B** – 138-115-127-129-127-130 і в експерименті 147.74-122.23-127.28-125.35-122.72-133.47. Різниця 4-7 у випадку **A** 0 м.ч., **B** 10 м.ч., в експерименті – 0,49 м.ч. Таким чином, на основі аналізу літературних і експериментальних даних можна трактувати, що хімічні зміщення протонів C^{4b}H і C^{7b}H , а також атомів карбону C^{4b} і C^{7b} в бензтіазольному фрагменті є значно ближчими до структури **A** і суттєво відрізняються від аналогічних показників для гіпотетичної структури **B**. Віднесення сигналів і кореляції HMBC, які підтверджують ацетилювання екзоциклічного атома Нітрогену сполуки **1.1** у гідразинній формі в реакції з ортоетилформіатом у середовищі оцтового ангідриду, наведені на рисунку 1.

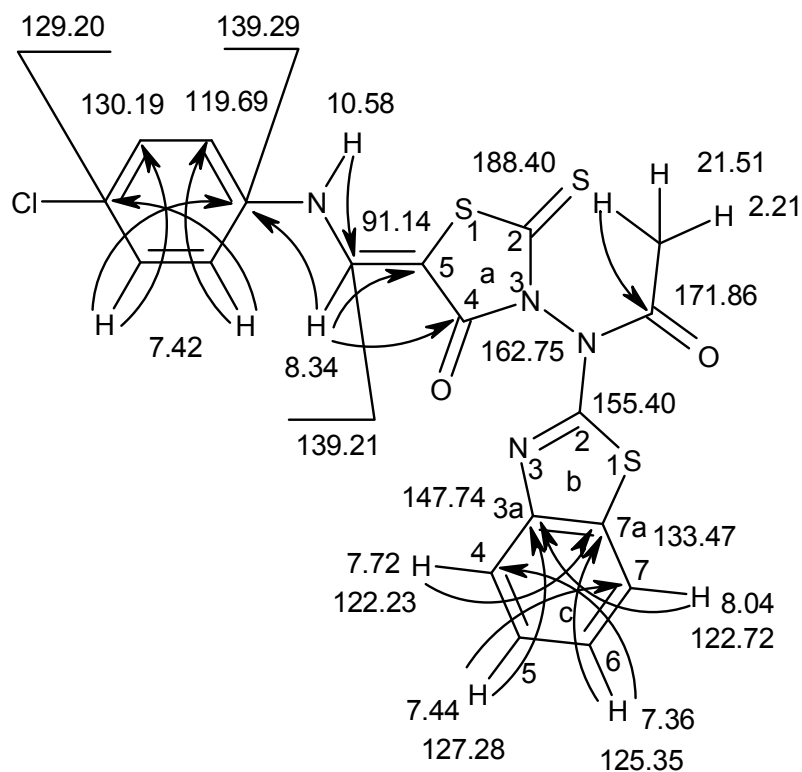


Рис. 1. Інтерпретація гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C сполуки **3.2**.

Попередні дослідження протитуберкульозної активності *N*-(5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-іл)-2-(2-оксобензтіазол-3-іл)ацетамідів показали, що зазначені сполуки проявляють в основному помірну чи не суттєву туберкулостатичну дію, причому величина ефекту залежить від характеру 5-ариліденового фрагмента [3, 7]. Продовжуючи розвиток даної тематики, здійснено скринінг протитуберкульозної активності сполуки **3.1**. На першому етапі тестування сполуки проводили у десяти дворазових розведеннях від 100 до 0,19 мкг/мл. Мінімальні інгібуючі концентрації IC₉₀ та IC₅₀ розраховували як найнижчу концентрацію сполуки, що призводить до зменшення флуоресценції відносно контролю на 90% та 50% відповідно. Ці значення одержано з дозозалежної кривої (кривої залежності ефекту від дози), використовуючи програму побудови кривих по точках (згладжування кривих). За результатами претестування для сполуки **3.1** встановлено мінімальні інгібуючі концентрації IC₉₀ та IC₅₀ на рівні 0,87 мкг/мл та 0,767 мкг/мл, відповідно. Згідно з критеріями активності програми ТААСФ сполуки, для яких IC₉₀ становить ≤ 10 мкг/мл, трактуються як активні і підлягають II етапу дослідження. Тому для сполуки **3.1** проводили визначення цитотоксичності до клітин ссавців (CC₅₀) на VERO клітинах, а також розраховано індекс селективності (SI) впливу на мікобактерії туберкульозу. Після експозиції сполуки протягом 72 год життєздатність клітин оцінювали з використанням CellTiter 96[®] реагента (виробник Promega) у нерадіоактивному досліді проліферації клітин (МТТ). Розрахунок цитотоксичності проведено на основі кривої залежності ефекту від дози, як CC₅₀ з використанням програми побудови кривих по точках [15]. За результатами II етапу програми ТААСФ *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід **3.1** (CC₅₀ > 40 мкг/мл), індекс селективності якого є співмірним з ізоніазидом (SI > 45,97, ізоніазид > 40), відібрано для поглибленого *in vivo* дослідження.

Експериментальна хімічна частина

Синтез *N*-(бензтіазол-2-іл)-*N*-(5-етоксиметиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **2.1.** Суміш 3,0 г 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідону **1.1**, 8 мл ортоформіату і 12 мл оцтового ангідриду обережно нагрівають до початку реакції і потім кип'ятять протягом 1 год. Відганяють розчинник, залишок розчиняють у 50 мл гарячого пропанолу. Після охолодження одержаного розчину відфільтровують продукт реакції. Вихід 79%, Т.пл. 144-146°C.

Синтез *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду **2.2.** Суміш 3,5 г 2-(2-ок-

собензтіазол-3-іл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)ацетаміду (**1.2**) і 8 мл ортоформіату в 12 мл оцтового ангідриду обережно нагрівають до початку реакції і потім кип'ятять протягом 1 год. Осад, що утворився при охолодженні, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, спиртом. Перекристалізують з оцтової кислоти. Вихід 78%, Т.пл. 150-152°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,32т (3H, CH₃), 4,46кв (2H, OCH₂), 5,25с (2H, CH₂), 7,04д, 7,23т, 7,35т, 7,66д (4H, C₆H₄), 8,31с (CH).

Загальна методика синтезу *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-(5-ариламінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (3.1-3.3**) та *N*-(5-ариламінометиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамідів (**3.4-3.5**).** Суміш 0,005 моль *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-(5-етоксиметиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **2.1** чи *N*-(5-етоксиметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду **2.2** та 0,005 моль відповідного ароматичного аміну кип'ятять в 10 мл етанолу протягом 1 год. Після охолодження розчину продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

N-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід (**3.1**). Вихід 77%. Т.пл. 226-228 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,25с (3H, CH₃), 2,54с (3H, COCH₃), 7,23д, 7,32д (4H, 4-Me-C₆H₄, J = 7,7 Гц); 7,39м, 7,46м (4H, C₆H₄), 8,32шс (1H, CH), 10,92шс (1H, NH).

N-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-хлорофеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід (**3.2**). Вихід 70%. Т.топл. 208-210 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,53с (3H, COCH₃), 7,39м, 7,41м (4H, C₆H₄); 7,73д, 8,03д (4H, 4-Cl-C₆H₄, J = 7,1 Гц), 8,34шс (1H, CH), 10,85шс (1H, NH).

N-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(2-трифторометилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетамід (**3.3**). Вихід 67%. Т.пл. 144-146 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,53с (3H, COCH₃), 7,41м, 7,71-7,84м, 8,05шс (8H, C₆H₄, 2-CF₃-C₆H₄), 8,76шс (1H, CH), 10,75шс (1H, NH).

N-[5-(4-нітрофеніл)амінометиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамідів (**3.4**). Вихід 65%. Т.пл. 141-142 °С.

N-[5-(4-хлорофеніл)амінометиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетамідів (**3.4**). Вихід 69%. Т.пл. 212-214 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7,17м, 7,47т, (4H, C₆H₄); 7,59д, 7,68д (4H, 4-Cl-C₆H₄, J = 8,3 Гц), 8,31шс (1H, CH), 10,57шс (1H, NH), 11,52 шс (1H, NHCO).

Висновки. Запропоновано метод синтезу 5-ариламінометиліденпохідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в 3 положенні тіазолідинового циклу, який ґрунтується на послідовних реакціях 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-

4-тіазолідону та 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміду з ортоетилформионом та ароматичними амінами.

На основі спектральних досліджень на ядрах ^1H і ^{13}C з інтерпретацією гетероядерної кореляції ^1H - ^{13}C показано, що 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідон при введенні в реакційну систему оцтового ангідриду зазнає ацилюван-

ня за екзоциклічним атомом нітрогену у своїй гідразинній таутомерній формі.

Вивчення протитуберкульозної активності дозволило встановити значну туберкулостатичну дію *N*-бензтіазол-2-іл-*N*-[5-(4-метилфеніл)амінометиліден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-іл]-ацетаміду (**3.1**), який відібрано для поглибленого *in vivo* дослідження.

Література

1. Вивчення антимікробної активності та молекулярне моделювання похідних тіазолідину з піразолобензоксазиновим фрагментом в молекулі як потенційних інгібіторів MurB ферменту / [Зіменковський Б. С., Гаврилюк Д. Я., Лесик Р. Б., Куцик Р. В., Атаманюк Д. В.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 6. – С. 41–48.
2. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Мосула Л. М. Синтез та дослідження протитуберкульозної активності 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів / Л. М. Мосула, Р. Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 1. – С. 56–61.
4. Патент на корисну модель №32670 Україна. С07D 277/00. 2-{2-[3-(Бензтіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}-*N*-(4-метоксифеніл)-ацетамід, що виявляє протипухлинну активність / Мосула Л.М., Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Гаврилюк Д.Я. Заявл. 11.01.2008. Опубл. 26.05.2008. Бюл. № 10.
5. Синтез та вивчення противірусної активності тіазолонів з піразолоновим фрагментом в молекулах [Гаврилюк Д. Я., Зіменковський Б. С., Василенко О. М., Лесик Р. Б.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії – 2009. – Т. 7, № 1 (25). – С. 57–61.
6. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетоксид)бензиліденгідрозонів бензотіазол-2-тіоацетатних кислот / [Гаврилюк Д. Я., Лесик Р. Б., Зіменковський Б. С., Пачовський В. Ю.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–58.
7. Синтез і попередня оцінка фармакологічного потенціалу похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в молекулах / [Мосула Л. М., Гаврилюк Д. Я., Казьмірчук Г. В., Лесик Р. Б.] // Фармацевтичний жур-

нал. – 2009. – № 1. – С. 54 – 60.

8. Chaudhari B. R. Synthesis of some 2-imino-*N*-(6'-substituted benzothiazol-2'-yl)-4-thiazolidinones and their bis-derivatives as antibacterial agents / B. R. Chaudhari, D. B. Shinde, M. S. Shingare // Asian Journal of Chemistry. – 1995. – Vol. 7, № 4. – P. 832–836.

9. Collins L. A. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium / L. A. Collins, S. G. Franzblau // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. – Vol. 41, № 5. – P. 1004–1009.

10. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.]. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 5012–5021.

11. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.]. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 1396–1404.

12. Lesyk R. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547–1578.

13. 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.

14. Synthesis of new thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and thiazolyazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal, and antibacterial agents / T. Singh, V. K. Srivastava, K. K. Saxena [et al.]. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2006. – Vol. 339. – P. 466–472.

15. www.taacf.org.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-ЭТОКСИ(АРИЛАМИНО)МЕТИЛИДЕН-2-ТІОКСО-4-ТІАЗОЛИДИНОНОВ С БЕНЗТІАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ В 3 ПОЛОЖЕНИИ

Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Грабоус, О. М. Василенко², Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

²Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины

Резюме: на основе последовательных реакций 3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідона или 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл-2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-ацетаміда с ортоэтилформионом и ароматическими

аминами предложен метод синтеза 5-ариламинометиленпроизводных роданина с бензтиазольным фрагментом в 3 положении тиазолидинового цикла. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ЯМР. Изучение противотуберкулезной активности позволило установить высокое туберкулостатическое действие *N*-бензтиазол-2-ил-*N*-[5-(4-метилфенил)аминометилен-2-тиоксо-4-оксотиазолидин-3-ил]-ацетамида, который отобран для дальнейших *in vivo* исследований.

Ключевые слова: синтез, 5-ариламинометилен-4-тиазолидиноны, противотуберкулезная активность.

SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY OF 5-ETHOXY(ARYLAMINO)METHYLIDENE-2-THIOXO-4-THIAZOLIDINONES WITH BENZOTHAZOLE FRAGMENT IN 3RD POSITION

D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula¹, O. M. Hrabous, O. M. Vasylenko², R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

¹*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

²*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Science of Ukraine*

Summary: the method of synthesis of 5-arylaminomethylidene rhodanine derivatives with benzothiazole fragment in the 3rd position of thiazolidine cycle was proposed based on the consecutive reactions of 3-(benzothiazole-2-ylamino)-2-thioxo-4-thiazolidones and 4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl-2-(2-oxobenzothiazol-3-yl)acetamide with triethylorthoformate and aromatic amines. The structures of synthesized compounds were confirmed using the methods of ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. Study of antituberculosis activity allowed us to identify the high tuberculostatic effect of *N*-benzothiazol-2-yl-*N*-[5-(*p*-tolylaminomethylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-acetamide that was selected for further *in vivo* study.

Key words: synthesis, 5-arylaminomethylidene-4-thiazolidinones, antituberculosis activity.