

НОВІ НЕКОНДЕНСОВАНІ ПІРИДИН-ТІАЗОЛ/ТІАЗОЛІДИНОНИ ТА ЇХ ПРОТИТРИПАНОСОМНА АКТИВНІСТЬ

© М. Н. Войтира¹, О. А. Винницька¹, Філіп Грельє², Р. Б. Лесик¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Національний музей природничої історії, Париж, Франція

e-mail: madzia_ustka@interia.pl, dr_r_lesyk@org.lviv.net

Мета роботи. Здійснити синтез нових неконденсованих піридин-тіазол/тіазолідинонів та провести дослідження їх протитрипаносомної активності *in vitro*.

Матеріали і методи. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. ¹H та ¹³C ЯМР спектри знімали на приладах Varian Gemini 400 MHz та Varian Mercury-400 100 MHz, відповідно. Хромато-мас-спектри одержано на спектрометрі Agilent 1100 Series LCMS. Температури плавлення визначали на приладі ВУСНІ В-545.

Результати й обговорення. На основі реакції [2+3]-циклоконденсації одержано серії похідних тіазолу, тіазоліну та 5-заміщених 4-тіазолідинонів із піридиновим фрагментом у молекулах. Як S,N-бінуклеофіли використано тіосемікарбазони 3- та 4-піридинкарбальдегідів, а як еквіваленти діелектрофільного синтону [C₂]²⁺ α-галогенокарбонові кислоти, етил-2-хлорацетоацетат, метил-2-бромо-3-(3-метилфеніл)пропіонат та малеїніміди. Скринінг антитрипаносомної активності *in vitro* на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* дозволив ідентифікувати високоактивне неконденсоване похідне фуран-піридин-тіазоліну, що володіє трипаносомним ефектом в мікромолярній концентрації (IC₅₀ = 3.32 мкМ), а також перспективні для оптимізації ефекту 5-етил-2-(піридинілметиленгідразин)тіазол-4-они.

Висновки. Вперше одержано нові неконденсовані піридин-тіазолі/тіазолідинони як перспективні агенти для фармакокорекції сонної хвороби.

Ключові слова: синтез; 4-тіазолідинони; [2+3]-циклоконденсація; спектральні характеристики; протитрипаносомна активність.

Вступ. Африканський трипаносомоз (африканська сонна хвороба) – смертельне інфекційне захворювання, яке спричиняють найпростіші види *Trypanosoma brucei* і передається через укуси мухи цеце. На сьогодні понад шістьдесят мільйонів чоловік знаходяться в зоні ризику інфекції, що спричиняють *Trypanosoma brucei gambiense* (TbG) в Західній Африці та *Trypanosoma brucei rhodesiense* (TbR) в Східній Африці. Синтетичні лікарські засоби є єдиним методом лікування сонної хвороби, яке фактично базується на використанні сураміну і пентамідину на ранніх стадіях захворювання. Тоді як миш'яковмісний меларсопрол та ефлорнітин (інгібітор орнітиндекарбоксілази) є препаратами першої лінії при терапії на пізніх стадіях захворювання, коли спостерігається ураження центральної нервової системи. Крім ефлорнітину, який характеризується відносно безпечним профілем, всі інші препарати мають широкий спектр побічних ефектів, зокрема характеризуються високим рівнем токсичності. Поряд із токсичністю вказаних лікарських засобів, все частіше виявляють резистентні штами до дії пентамідину, меларсопролу та ефлорнітину. Така ситуація, безумовно, вимагає

нагальної розробки нових лікарських препаратів проти цієї так званої «забутої» (neglected) хвороби [1, 2].

Відомо, що тіазолі/4-тіазолідинони та споріднені гетероциклічні похідні є важливою групою сполук для сучасного процесу створення лікарських засобів, враховуючи широкий спектр їх біологічної активності, а саме протизапальну, протипухлинну, протимікробну, протидіабетичну та протівірусну активності [3, 4]. Нещодавно встановлено, що похідні тіазолідинону є перспективними агентами у фармакотерапії сонної хвороби [2, 5].

Важливо зазначити, що поєднання тіазолідинового чи тіазольного фрагментів із піридиновим в одній молекулі є відомим підходом до дизайну «лікоподібних молекул» [6, 7]. Окрім того, серед піридин-тіазолідинонових кон'югатів одержано ряд перспективних сполук для фармакотерапії одного з видів трипаносоміазу – хвороби Чагаса [8]. Враховуючи наведене та продовжуючи системне вивчення піридин-тіазол/тіазолідинонів [9, 10], ми здійснили спробу одержання потенційних протитрипаносомних агентів із зазначеної групи.

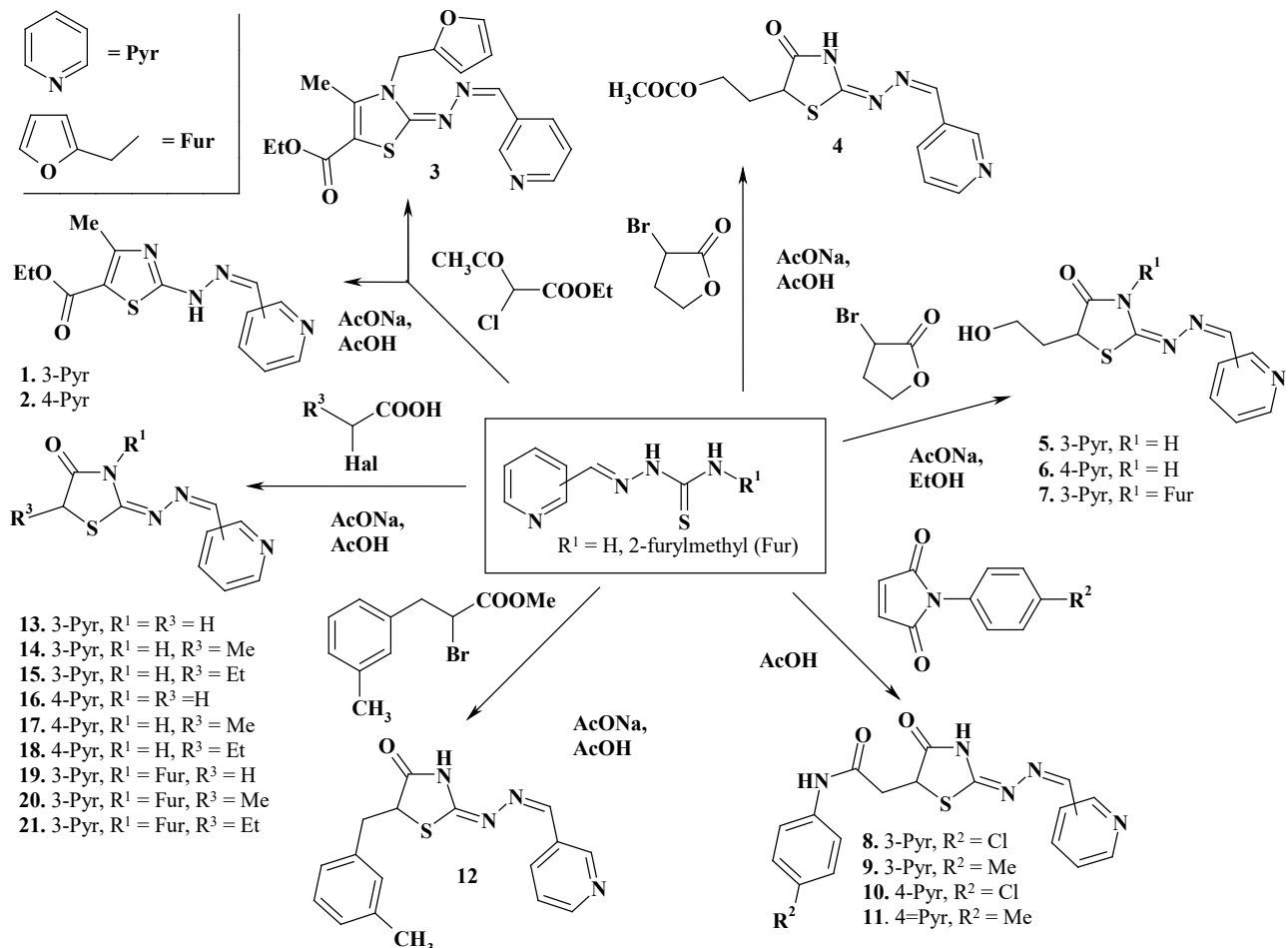
Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні ме-

тоди органічного синтезу. Синтетичні дослідження проведені з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ЯМР знімали на приладах Varian Gemini 400 MHz та Varian Mercury-400 100 MHz використовуючи тетраметилсилан (ТМС) як внутрішній стандарт та DMSO- d_6 як розчинник. Хромато-мас-спектри одержано на спектрометрі Agilent 1100 Series LCMS. Температури плавлення визначали на приладі ВУСНІВ-545. Чистоту та індивідуальність одержаних сполук підтверджено методом тонкошарової хроматографії (пластинки Merck, покриті silicagel 60 F254, елюент – суміш бензол-етилацетат 2:1). Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфур відповідують розрахованим ($\pm 0,3\%$).

In vitro вивчення протипрозоюної активності сполук проводили в Національному музеї природничої історії (Франція) і полягали у визначенні інгібуючої концентрації IC_{50} сполук на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG). Експеримент проводився на 96-лункових мікропластинах з культуральним середовищем та відповідним штамом паразита в концентрації 10^{-5} клітин/мл для серії двократних розведень досліджуваних сполук від 10 мкг/мл до

4,88 нг/мл. За негативний контроль обрано лунки з розчином ДМСО, середовищем та клітинами паразитів. Пластини інкубувалися при 37 °C в атмосфері 5 % CO_2 протягом 24 год з наступним додаванням 20 мкл барвника Alamar Blue. Після 4-годинного інкубування вимірювали флуоресценцію. Відсотки росту паразитів визначалися за рівнем флуоресценції барвника Alamar Blue, а IC_{50} – за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук.

Результати й обговорення. Для синтезу цільових неконденсованих піридин-тіазол/тіазолідинонів використано синтетичний підхід на основі реакцій [2+3]-циклоконденсації. Як S,N-бінуклеофіли використано тіосемікарбазони 3- та 4-піридинкарбальдегідів, а як еквіваленти діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ α -галогенокарбонові кислоти, етил-2-хлорацетоацетат, метил-2-бромо-3-(3-метилфеніл)пропіонат та малеїніміди. Зазначений підхід дозволив одержати серії 5-заміщених 4-тіазолідинонів **4-21**, за винятком похідних тіазолу та тіазоліну **1-3**, синтезованих за використання етил-2-хлорацетоацетату. Реакції проводили при кип'ятінні відповідних реагентів у середовищі оцтової кислоти.



Структура синтезованих сполук підтверджено методами спектроскопії ЯМР та хромато-мас-спектрометрії.

Вивчення антитрипаносомної активності синтезованих сполук проводили на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG). Як показник активності використано значення інгібуючої концентрації IC_{50} речовин, визначеною за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук.

Одержані результати (табл. 1) дозволили ідентифікувати трициклічне неконденсоване похідне фурану, піридину та тiazоліну **3** як сполуку-хіт, що володіє трипаносидним ефектом в мікромольній концентрації ($IC_{50} = 3.32$ мкМ). Окрім того, перспективний для подальшої оптимізації ефект виявили 5-етил-2-(піридинілметиленгідразин)тiazол-4-они **15** та **18**.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу похідних тiazолу (1-3).

У круглодонній колбі із зворотним холодильником нагрівають протягом двох годин суміш 10 ммоль відповідного тіосемікарбазону, 10 ммоль етил-2-хлороацетоацетату та 10 ммоль безводного ацетату натрію в 15 мл льодової ацетатної кислоти. Осад, який утворюється після охолодження, перекристалізують з етанолу.

Етиловий естер 4-метил-2-(N'-піридин-3-ілметиленгідразин)тiazол-5-карбонової кислоти (1). Вихід 49 %, Т. пл. 133–135 °С. Знайдено, %: N – 19.34, S – 11.14. $C_{13}H_{14}N_4O_2S$. Вирахувано, % N – 19.30, S – 11.04. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.26 т (3H, J = 6.8 Гц, CH_3), 2.65 с (3H, CH_3), 4.22 кв (2H, J = 6.8 Гц, CH_2), 7.47 дд (1H, J = 4.8, 8.0 Гц, аром.), 7.65 с (1H, аром.), 8.14д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 8.43 с (1H, =CH), 8.60д (1H, J = 4.8 Гц, аром.), 8.88 с (1H, NH).

Етиловий естер 4-метил-2-(N'-піридин-4-ілметиленгідразин)тiazол-5-карбонової кислоти (2). Вихід 84 %, Т. пл. 256–258 °С. Знайдено, %: N – 19.40, S – 11.01. $C_{13}H_{14}N_4O_2S$. Вирахувано, % N – 19.30, S – 11.04. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.27 т (3H, J = 7.1 Гц, CH_3), 2.63 м (2H, CH_2), 4.22 с (3H, CH_3), 8.00 м (2H, аром.), 8.77 д (2H, J = 6.3 Гц, аром.), 8.90 с (1H, NH).

Етиловий естер 3-(фуран-2-ілметил)-4-метил-2-(піридин-3-ілметиленгідразон)-2,3-дигідротiazол-

5-карбонової кислоти (3). Вихід 84 %, Т.пл. 240–242 °С. Знайдено, %: N – 15.08, S – 8.70. $C_{18}H_{18}N_4O_3S$. Вирахувано, % N – 15.12, S – 8.66. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.27 т (3H, J = 7.1 Гц, CH_3), 2.48 с (3H, CH_3), 2.54 м (2H, CH_2), 4.22 дд (2H, J = 7.1 Гц, CH_2), 7.48 м (2H, аром.), 8.13 м (2H, аром.), 8.59 дд (1H, аром.), 8.82 с (2H, аром.).

Синтез 2-[4-оксо-2-(піридин-3-ілметиленгідразон)тiazолідин-5-іл]етилового естеру оцтової кислоти (4).

У круглодонній колбі із зворотним холодильником нагрівають протягом двох годин суміш 10 ммоль тіосемікарбазону піридин-3-карбальдегіду, 10 ммоль α -бромо- γ -бутиролактону та 10 ммоль безводного ацетату натрію в 15 мл льодової ацетатної кислоти. Осад, який утворюється після охолодження, перекристалізують з етанолу. Вихід 99 %, Т. пл. 233–235 °С. Знайдено, %: N – 18.40, S – 10.40. $C_{13}H_{14}N_4O_3S$. Вирахувано, % N – 18.29, S – 10.47. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.85 м (1H, CH_2), 2.10 с (3H, CH_3), 2.32 м (1H, CH_2), 3.50 м (1H, CH_2), 3.70 м (1H, CH_2), 4.80 с (1H, CH), 7.50 т (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 8.14 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 8.48 с (1H, =CH), 8.63 с (1H, аром.), 8.90 с (1H, аром.), 12.05 с (1H, NH).

Загальна методика синтезу 3-R-5-(2-гідроксиетил)-2-(N'-піридинілметиленгідразин)тiazол-4-онів (5-7).

У круглодонній колбі із зворотним холодильником нагрівають протягом шести годин суміш 10 ммоль відповідного тіосемікарбазону, 10 ммоль α -бромо- γ -бутиролактону та 10 ммоль триетиламіну або безводного ацетату натрію в 15 мл етилового спирту. Осад, який утворюється після охолодження, перекристалізують з етанолу.

5-(2-Гідроксиетил)-2-(N'-піридин-3-ілметиленгідразин)тiazол-4-он (5). Вихід 68 %, Т.пл. 249–251 °С. Знайдено, %: N – 21.33, S – 12.10. $C_{11}H_{12}N_4O_2S$. Вирахувано, % N – 21.20, S – 12.13. Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.85 м (1H, CH_2), 2.29 м (1H, CH_2), 3.57 м (1H, CH_2), 3.65 м (1H, CH_2), 4.14 м (1H, CH), 4.62 с (1H, OH), 7.42 т (1H, J = 6.6 Гц, аром.).

Таблиця 1. Антитрипаносомна активність синтезованих піридин-тiazол/тiazолідинонів

Сполука	IC_{50} (μ g/ml)	IC_{50} (μ M)
3	1.229 \pm 0.138	3.318 \pm 0.373
4	>50	>163.21
5	>50	>189.17
7	>50	>145.18
8	32.2	83.02
9	>50	>145.35
13	>50	>227.01
15	30.3 \pm 3.6	100.89 \pm 11.99
18	16 \pm 2.4	48.72 \pm 7.31

Примітка. IC_{50} – середнє значення інгібуючої концентрації для трьох незалежних дослідів.

8.13 д (1H, J = 7.9 Гц, аром.), 8.41 с (1H, =CH), 8.84 с (1H, аром.), 11.90 с (1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 185.3, 165.1, 153.9, 151.3, 149.3, 134.1, 130.2, 124.1, 58.5, 45.5, 35.8. LCMS (ESI) m/z 265 (100.0%, (M+H)⁺).

5-(2-Гідроксиетил)-2-(N'-піридин-4-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (6). Вихід 81%, Т.пл. 238–238 °С. Знайдено, %: N – 21.12, S – 12.19. C₁₁H₁₂N₄O₂S. Вирахувано, % N – 21.20, S – 12.13. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 1.87 м (2H, CH₂), 2.24 м (1H, CH₂), 3.58 м (1H, CH₂), 3.65 м (1H, CH₂), 4.28 м (1H, CH), 4.62 с (1H, OH), 7.90 д (2H, J = 5.7 Гц, аром.), 8.07 с (1H, =CH), 8.21 д (2H, J = 5.7 Гц, аром.), 11.99 с (1H, NH)

3-(Фуран-2-ілметил)-5-(2-гідроксиетил)-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-4-он (7). Вихід 98 %, Т.пл. 170–172 °С. Знайдено, %: N – 16.40, S – 9.40. C₁₆H₁₆N₄O₃S. Вирахувано, % N – 16.27, S – 9.31. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 1.90 м (1H, CH₂), 2.20 м (1H, CH₂), 3.58 м (2H, CH₂), 4.84 м (1H, CH), 4.89 с (2H, CH₂), 4.92 с (1H, OH), 7.51 т (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.60 с (1H, аром.), 8.16 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 8.41 с (1H, =CH), 8.58 с (1H, аром.), 8.64 с (1H, аром.), 8.93 с (1H, аром.).

Загальна методика синтезу N-(4-R-феніл)-2-[4-оксо-2-(піридин-ілметиленгідрозин)тіазолідин-5-іл]ацетамідів (8-11).

Суміш 10 ммоль відповідного тіосемікарбазону та 10 ммоль арилмалеїніміду в 10 мл льодової ацетатної кислоти кип'ятять у колбі із зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують і осад, який утворюється, перекристалізують з етанолу.

N-(4-Хлорофеніл)-2-[4-оксо-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-5-іл]ацетамід (8). Вихід 40 %, Т. пл. 295–297 °С. Знайдено, %: N – 18.10, S – 8.40. C₁₇H₁₄ClN₅O₂S. Вирахувано, % N – 18.06, S – 8.27.

N-(4-Метилфеніл)-2-[4-оксо-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-5-іл]ацетамід (9). Вихід 48 %, Т.пл. 294–296 °С. Знайдено, %: N – 19.12, S – 8.80. C₁₈H₁₇N₅O₂S. Вирахувано, % N – 19.06, S – 8.73. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.23 м (1H, CH₂), 3.43 м (1H, CH₂), 4.28 м (1H, CH), 7.07 д (2H, J = 7.7 Гц, аром.), 7.14 м (2H, аром.), 7.42 м (1H, аром.), 7.56 д (2H, J = 7.7 Гц, аром.), 8.41 с (1H, =CH), 10.27 с (2H, 2*NH).

N-(4-Хлорофеніл)-2-[4-оксо-2-(піридин-4-ілметиленгідрозин)тіазолідин-5-іл]ацетамід (10). Вихід 30 %, Т.пл. 232–234 °С. Знайдено, %: N – 18.11, S – 8.42. C₁₇H₁₄ClN₅O₂S. Вирахувано, % N – 18.06, S – 8.27. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 3.25 м (1H, CH₂), 3.50 м (1H, CH₂), 4.40 м (1H, CH), 7.78 д (2H, J = 4.7 Гц, аром.), 8.00 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 8.21 с (1H, =CH), 8.40 с (1H, 2H, J = 4.7 Гц, аром.), 8.60 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 11.69 с (1H, NH).

N-(4-Метилфеніл)-2-[4-оксо-2-(піридин-4-ілметиленгідрозин)тіазолідин-5-іл]ацетамід (11).

Вихід 43 %, Т.пл. 230–232 °С. Знайдено, %: N – 19.14, S – 8.70. C₁₈H₁₇N₅O₂S. Вирахувано, % N – 19.06, S – 8.73. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.23 м (1H, CH₂), 3.43 м (1H, CH₂), 4.28 м (1H, CH), 7.16 д (2H, J = 7.8 Гц, аром.), 7.60 д (2H, J = 7.7 Гц, аром.), 7.78-8.00 м (4H, аром.), 8.01 с (1H, =CH), 11.66 шс (2H, 2NH).

Синтез 5-(3-метилбензил)-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-4-ону (12). У круглодонній колбі із зворотним холодильником нагрівають протягом двох годин суміш 10 ммоль відповідного тіосемікарбазону, 10 ммоль метилового естеру 2-бромо-3-(3-метилфеніл)пропаної кислоти та 10 ммоль безводного ацетату натрію в 15 мл льодової ацетатної кислоти. Осад, який утворюється після охолодження, перекристалізують з суміші ДМФА-етанол. Вихід 49 %, Т.пл. 221–223 °С. Знайдено, %: N – 17.34, S – 9.95. C₁₇H₁₆N₄OS. Вирахувано, % N – 17.27, S – 9.88. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2.50 с (3H, CH₃), 3.83 м (2H, CH₂), 4.85 м (1H, CH), 7.15 м (2H, аром.), 7.35-7.45 м (7H, аром., =CH), 12.37 с (1H, NH).

Загальна методика синтезу 3-R¹-5-R²-2-(піридинілметиленгідрозин)-тіазол-4-онів (13-20).

У круглодонній колбі із зворотним холодильником нагрівають протягом двох годин суміш 10 ммоль відповідного тіосемікарбазону, 10 ммоль відповідної α-галогенокарбаної кислоти та 10 ммоль безводного ацетату натрію в 15 мл льодової ацетатної кислоти. Осад, який утворюється після охолодження, перекристалізують з етанолу або суміші ДМФА-етанол.

2-(N'-Піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (13). Вихід 68 %, Т.пл. > 250 °С. Знайдено, %: N – 25.49, S – 14.40. C₉H₈N₄O₂S. Вирахувано, % N – 25.44, S – 14.56. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 3.81 с (3H, CH₂), 7.40 с (1H, аром.), 8.10 с (1H, аром.), 8.41 с (1H, аром.), 8.57 с (1H, аром.), 8.86 с (1H, =CH), 11.88 с (1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 186.5, 153.9, 153.8, 151.3, 149.2, 134.1, 130.1, 124.1, 33.1. LCMS (ESI) m/z 221 (100.0%, (M+H)⁺).

5-Метил-2-(N'-піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (14). Вихід 59 %, Т.пл. 241–243 °С. Знайдено, %: N – 23.95, S – 13.75. C₁₀H₁₀N₄OS. Вирахувано, % N – 23.91, S – 13.69. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 1.56 д (3H, J = 7.1 Гц, CH₃), 4.10 кв (1H, J = 7.1 Гц, CH), 7.42 м (1H, аром.), 8.11 д (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 8.41 с (1H, =CH), 8.57 м (1H, аром.), 8.84 с (1H, аром.), 11.93 с (1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 186.7, 157.3, 153.8, 151.3, 149.2, 134.1, 129.6, 124.1, 33.3, 18.8. LCMS (ESI) m/z 235 (98.4%, (M+H)⁺).

5-Етил-2-(N'-піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (15). Вихід 61 %, Т. пл. 192–194 °С. Знайдено, %: N – 22.60, S – 12.95. C₁₁H₁₂N₄OS. Вирахувано, % N – 22.56, S – 12.91. Спектр ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 1.04 т (3H, J = 7.0 Гц, CH₃), 1.87 м (1H, CHCH₂), 2.04 м (1H, CHCH₂), 4.10 м (1H, CHCH₂), 7.43 м (1H, аром.), 8.14 д (1H, J = 7.9 Гц, аром.), 8.47 с (1H, =CH),

8.57 м (1H, аром.), 8.86 с (1H, аром.), 11.93 с (1H, NH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): d 176.3, 154.03, 151.1, 149.1, 144.3, 134.3, 130.2, 124.2, 49.4, 25.5, 10.4. LCMS (ESI) m/z 249 (98.0%, (M + H) $^+$).

2-(N'-Піридин-4-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (16). Вихід 58 %, Т.пл. 263–265 °С. Знайдено, %: N – 25.50, S – 14.44. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$. Вирахувано, % N – 25.44, S – 14.56. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.94 с (2H, CH_2), 7.68 д (2H, $J = 4.0$ Гц, аром.), 8.44 с (1H, =CH), 8.67 д (2H, $J = 4.0$ Гц, аром.), 12.12 с (1H, NH). LCMS (ESI) m/z 221 (100.0%, (M + H) $^+$).

5-Метил-2-(N'-піридин-4-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (17). Вихід 89 %, Т.пл. 250–252 °С. Знайдено, %: N – 23.92, S – 13.72. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$. Вирахувано, % N – 23.91, S – 13.69. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.52 д (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 4.31 кв (1H, $J = 6.8$ Гц, CH), 8.15 д (2H, $J = 4.0$ Гц, аром.), 8.47 с (1H, =CH), 8.93 д (2H, $J = 4.0$ Гц, аром.), 12.15 с (1H, NH). LCMS (ESI) m/z 235 (92.0%, (M + H) $^+$).

5-Етил-2-(N'-піридин-4-ілметиленгідрозин)тіазол-4-он (18). Вихід 52 %, Т.пл. 232 °С. Знайдено, %: N – 22.61, S – 12.94. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$. Вирахувано, % N – 22.56, S – 12.91. LCMS (ESI) m/z 248 (100.0%, (M + H) $^+$).

3-(Фуран-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-4-он (19). Вихід 80 %, Т.пл. 156–158 °С. Знайдено, %: N – 18.80, S – 10.75. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, % N – 18.65, S – 10.68. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.96 с (2H, CH_2), 4.92 с (2H, CH_2), 6.37 д (2H, $J = 12.1$ Гц, аром.), 7.41-7.44 м (1H, аром.), 7.47 с (1H, аром.), 8.14 д (д, 1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 8.51 с (1H, аром.), 8.58 м (1H, аром.), 8.87 с (1H, =CH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 186.6, 171.9, 164.8, 155.6, 151.5, 148.8, 142.7, 134.2, 129.9, 124.2, 110.8, 109.0, 50.3, 32.2. LCMS (ESI) m/z 301 (98.6%, (M + H) $^+$).

3-(Фуран-2-ілметил)-5-метил-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-4-он (20). Вихід 71 %, Т.пл. 113–115 °С. Знайдено, %: N – 17.90, S – 10.28. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, % N – 17.82, S – 10.20. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.54 д (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 4.35 кв (1H, $J = 7.2$ Гц, CH), 4.91 с (2H, CH_2), 6.40 д (2H, $J = 6.0$ Гц, аром.), 7.51т (1H, $J = 4.8$ Гц, аром.), 7.60 с (1H, аром.), 8.15 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 8.58 с (1H, аром.), 8.64 д (1H, $J = 3.9$ Гц, аром.), 8.92 с (1H, =CH).

3-(Фуран-2-ілметил)-5-етил-2-(піридин-3-ілметиленгідрозин)тіазолідин-4-он (21). Вихід 79 %, Т.пл. 175–177 °С. Знайдено, %: N – 16.90, S – 9.79. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, % N – 17.06, S – 9.76. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 1.00 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.90 дд (1H, $J = 6.3, 13.6$ Гц, CHCH_2), 2.01 дд (1H, $J = 7.3, 13.4$ Гц, CHCH_2), 4.27 м (1H, CHCH_2), 4.93 с (2H, CH_2), 6.35 с (2H, аром.), 7.44 м (2H, аром.), 8.15 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 8.51 с (1H, аром.), 8.59 с (1H, аром.), 8.88 с (1H, =CH). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 185.3, 172.3, 163.4, 155.0, 152.4, 148.0, 145.2, 133.0, 129.8, 124.6, 113.7, 109.2, 48.6, 32.2, 25.4, 13.0. LCMS (ESI) m/z 329 (97.0%, (M + H) $^+$).

Висновки. 1. Показано, що реакції [2+3]-циклоконденсації тіасемікарбазонів піридинкарбальдедів як S,N-бінуклеофілів із різними еквівалентами діелектрофільного синтону $[\text{C}_2]^{2+}$ є ефективним підходом до синтезу фармакологічно привабливих неконденсованих піридин-тіазол/тіазолідинонів.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії ЯМР та хромато-мас-спектрометрії.

3. Результати скринінгу антирипаносомної активності *in vitro* на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* дозволили ідентифікувати похідне фуран-піридин-тіазоліну та 5-етил-2-(піридинілметиленгідрозин)тіазол-4-они як сполуки-хіти для подальшої оптимізації біологічного ефекту.

НОВЫЕ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДИН-ТИАЗОЛ/ТИАЗОЛИДИНОНЫ И ИХ ПРОТИРИПАНОСОМНАЯ АКТИВНОСТЬ

М. Н. Войтыра¹, О. А. Винницкая¹, Филипп Грелье², Р. Б. Лесык¹

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Национальный музей истории природы, Париж, Франция

e-mail: madzia_ustka@interia.pl, dr_r_lesyk@org.lviv.net

Цель работы. Осуществить синтез новых неконденсированных пиридин-тиазол/тиазолидинонов и исследовать их противотрипаносомную активность *in vitro*.

Материалы и методы. Исходные реагенты синтезированные по известным методикам с коммерчески доступных реактивов. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры снимались на приборе Varian Gemini 400 MHz и Varian Mercury-400 100 MHz, соответственно. Хромато-масс-спектры получены на спектрометре Agilent 1100 Series LCMS. Температуры плавления определяли на приборе ВУСНІ В-545.

Результаты и обсуждение. На основе реакций [2+3]-циклоконденсации получены серии производных тиазола, тиазолинона и 5-замещенных 4-тиазолидинонов с пиридиновым фрагментом в молекулах. В качестве S,N-бінуклеофілів використані тиосемікарбазони 3- і 4-піридинкарбальдегідів, а як еквіваленти діелектрофільного синтона $[\text{C}_2]^{2+}$ α -галогенкарбонові кислоти, етил-2-хлорацетоацетат, метил-2-бром-3-(3-

метилфенил)пропионат и малеинимиды. Скрининг антитрипаносомной активности *in vitro* на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* привел к идентификации высокоактивного неконденсированного производного фуран-пиридин-тиазолина с трипаноцидным эффектом в микромолярной концентрации ($IC_{50} = 3.32 \mu M$), а также перспективных для оптимизации эффекта 5-этил-2-(пиридинилметиленигидразин)тиазол-4-онов.

Выводы. Впервые получены новые неконденсированные пиридин-тиазолы/тиазолидиноны как перспективные агенты для фармакокоррекции сонной болезни.

Ключевые слова: синтез; 4-тиазолидиноны; [2+3]-циклоконденсация; спектральные характеристики; антитрипаносомная активность.

NEW NON-CONDENSED PYRIDINE-THIAZOLE/THIAZOLIDINONES AND THEIR ANTITRYPANOSOMAL ACTIVITY

M. N. Wojtyra¹, O. A. Vynnytska¹, Philippe Grellier², R. B. Lesyk¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University

²Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, France

e-mail: madzia_ustka@interia.pl, dr_r_lesyk@org.lviv.net

The aim of the work. Synthesis of new non-condensed pyridine-thiazole/thiazolidinones and study of their antitrypanosomal activity *in vitro*.

Materials and Methods. All starting materials were purchased from commercial sources and used without purification. The ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 400-MHz and Varian Mercury-400 100 MHz instruments. LC-MS spectra were obtained on a Agilent 1100 Series LCMS. Melting points are uncorrected and were measured in open capillary tubes on a BÜCHI B-545 melting point apparatus.

Results and Discussion. Series of thiazole, thiazoline and 5-substituted 4-thiazolidinones containing pyridine fragment were synthesized using reactions of [2+3]-cyclocondensations. Thiosemicarbazones of 3- and 4-peridinecarbaldehydes as S,N-binucleophiles and some equivalents of dielectrophilic synthone [C₂]²⁺ (α-halogen-carboxylic acids, ethyl-2-chloroacetoacetate, methyl-2-bromo-3-(3-methylphenyl)propionate and maleimides) were used. Antitrypanosomal activity screening *in vitro* on the *Trypanosoma brucei gambiense* strain allowed to identify highly active non-condensed furan-pyridine-thiazoline derivative with trypanocidal effect in micromolar concentrations ($IC_{50} = 3.32 \mu M$), and 5-ethyl-2-(пиридинилметиленигидразин)тиазол-4-онов with promising activity for further optimization.

Conclusions. New non-condensed pyridine-thiazole/thiazolidinones as promising drugs for pharmacotherapy of sleeping sickness were obtained.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinone, [2+3]-cyclocondensation, spectral characteristics, antitrypanosomal activity.

Список літератури

1. Jacobs R. T. State of the art in African Trypanosome drug discovery / R. T. Jacobs, B. Nare, M. A. Philips // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2011. – 11. – P. 1255–1274.
2. Kryshchshyn Anna. Trends in research of antitrypanosomal agents among synthetic heterocycles / Anna Kryshchshyn, Danylo Kaminsky, Philippe Grellier, Roman Lesyk // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – 85. – P. 51–64.
3. Havrylyuk Dmytro. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline–thiazolidine–based hybrids / Dmytro Havrylyuk, Olexandra Roman, Roman Lesyk // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol.113. – P. 145–166.
4. Lesyk R. B. 4-Thiazolidinones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8. – P.1547–1577.
5. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity / D. Ya. Havrylyuk, B. S. Zimenkovsky, O. Karpenko [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol.85. – P. 245–254.
6. Synthesis and Evaluation of Some Pyridine containing Thiazolidinones / S. D. Firke, B. M. Firake, R. Y. Chaudhari [et al.] // *Asian J. Research Chem.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 157–161.
7. Chaubey A. Pyridine a versatile nucleus in pharmaceutical field / A. Chaubey, S. N. Pandeya // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 5–8.
8. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-*Trypanosoma cruzi* agents: structural design, synthesis and pharmacological evaluation / M. V. Cardoso, L. R. de Siqueira, E. B. da Silva [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol.86. – P. 48–59.
9. Войтира М. Н. Синтез 3-піридилзаміщених 4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук / М. Н. Войтира, Р. Б. Лесик // *Фармацевтичний часопис.* – 2017. – № 1. – С. 11–16.
10. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells / J. Senkiv, N. Finiuk, D. Kaminsky [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol.117. – P. 33–46.

References

1. Jacobs RT, Nare B, Philips MA. State of the art in African Trypanosome drug discovery. *Curr Top Med Chem.* 2011; 11: 1255-74.
2. Kryshchyshyn A, Kaminsky D, Grellier P, Lesyk R. Trends in research of antitrypanosomal agents among synthetic heterocycles. *Eur J Med Chem.* 2014; 85: 51-64.
3. Havrylyuk D, Roman O, Lesyk R. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. *Eur J Med Chem.* 2016; 113: 145-66.
4. Lesyk RB, Zimenkovsky BS. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Curr Org Chem.* 2004; 8: 1547-77.
5. Havrylyuk DYа, Zimenkovsky BS, Karpenko O, Grellier P, Lesyk RB. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity. *Eur J Med Chem.* 2014; 85: 245-54.
6. Firke SD, Firake BM, Chaudhari RY, Patil VR. Synthesis and Evaluation of Some Pyridine containing Thiazolidinones. *Asian J Research Chem.* 2009; 2(2): 157-61.
7. Chaubey A, Pandeya SN. Pyridine a versatile nucleus in pharmaceutical field. *Asian J Pharm Clin. Res.* 2011; 4(4): 5-8.
8. Cardoso MV, de Siqueira LR, da Silva EB, Costa LB, Hernandez MZ, Rabello MM, et al. 2-Pyridyl thiazoles as novel anti-Trypanosoma cruzi agents: structural design, synthesis and pharmacological evaluation. *Eur J Med Chem.* 2014; 86: 48-59.
9. Wojtyra MN, Lesyk RB. Synthesis of 3-pyridyl substituted 4-thiazolidinones as potential biologically active compounds. *Pharmaceutical Review.* 2017; 1; 11-6.
10. Senkiv J, Finiuk N, Kaminsky D, Havrylyuk D, Wojtyra M, Kril I, et al. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells. *Eur J Med Chem.* 2016; 117: 33-46.

Отримано 10.05.2017