

УДК 615.012.1:547.789/.793

# СИНТЕЗ НОВИХ ПІРАЗОЛІН-ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Д.Я.Гаврилюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
79010, м. Львів-10, вул. Пекарська, 69. E-mail: d-gavrylyuk@ukr.net**Ключові слова:** синтез; тіазоли; піразоліни; [2+3]-циклоконденсація; біологічна активність

Проаналізовані напрямки використання реакції [2+3]-циклоконденсації для синтезу 2-піразолінзаміщених тіазолідинонів та біоізостерних піразолін-тіазолів. У літературі описано використання 4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів як S,N-бінуклеофілів з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону  $[C_2]^{2+}$  (похідні  $\alpha$ -галогенокарбонових кислот та малеїнової кислоти,  $\beta$ -ароїлакрилової кислоти, диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти,  $\alpha$ -бромоацетофенони та 4-хлороацетоацетовий ефір), що дозволило ідентифікувати високоактивні сполуки з антимікробною, противірусною, проти-запальною, протипухлинною та антипаразитарною активністю. З метою розширення напрямків використання 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів в умовах реакції [2+3]-циклоконденсації та пошуку нових хіміотерапевтичних агентів здійснено синтез нових піразолін-тіазолів, який ґрунтується на взаємодії вказаних тіоамідів з 2-хлороацетоацетовим ефіром чи 3-хлороацетоацетоном у середовищі оцтової кислоти в присутності ацетату натрію. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. Здійснено скринінг протипухлинної та антитрипаносомної активності деяких синтезованих сполук. У результаті *in vitro* експерименту встановлено їх помірну цитотоксичність у концентрації  $10^{-5}$  моль/л на окремих лініях ракових клітин. Водночас ідентифіковано високу трипаноцидну активність сполук 2h та 2j на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* із показниками  $IC_{50}$  3,82 та 2,61 мкМ, відповідно, котрі перевищують ефективність препарату порівняння – ніфуртимоксу.

## SYNTHESIS OF NEW PYRAZOLINE-THIAZOLES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

D.Ya.Havrylyuk

**Key words:** synthesis; thiazoles; pyrazolines; [2+3]-cyclization; biological activity

The application of the [2+3]-cyclocondensation reaction for the synthesis of 2-pyrazoline substituted thiazolidinones, as well as bioisosteric pyrazoline-thiazoles has been analyzed. Following the literature data 4,5-dihydro-1-carbothioamides are used as S,N-binucleophiles in the [2+3]-cyclocondensation reaction with different equivalents of the dielectrophilic synthon  $[C_2]^{2+}$  ( $\alpha$ -halogencarboxylic acids, derivatives of maleic acid, aroylacrylic acids, dimethyl ester of acetylenedicarboxylic acid,  $\alpha$ -bromoacetophenones and ethyl 4-chloroacetoacetate). It has allowed to identify the highly active compounds with the antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory, antitumor and antiparasitic activities. Aiming to enlarge a scope of 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazol-1-carbothioamides as S,N-binucleophiles in [2+3]-cyclization and to find a new chemotherapeutic agents the synthesis of new pyrazoline-thiazoles has been carried out; it is based on the reaction between the carbothioamides mentioned and ethyl 2-chloroacetoacetate or 3-chloroacetyl acetone in the presence of fused sodium acetate in refluxing acetic acid. The structure of the compounds synthesized has been confirmed by  $^1H$  NMR spectra. The screening of the antitumor and antitrypanosomal activities of some compounds synthesized has been conducted. As a result of *in vitro* experiments their moderate cytotoxicity in the concentration of  $10^{-5}$  mol/l for individual cancer cell lines has been identified. At the same time a high trypanocidal activity of compounds 2h and 2j has been determined against *Trypanosoma brucei gambiense* strain with the values of  $IC_{50}$  of 3.82 and 2.61  $\mu$ M, respectively; and it exceeds the activity of the reference medicine nifurtimox.

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПИРАЗОЛИН-ТИАЗОЛОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.Я.Гаврилюк

**Ключевые слова:** синтез; тиазолы; пиразолины; [2+3]-циклоконденсация; биологическая активность

Проанализированы направления использования реакции [2+3]-циклоконденсации для синтеза 2-пиразолинзамещенных тиазолдинонов и биоизостерных пиразолин-тиазолов. В литературе описано использование 4,5-дигидропиразол-1-карботиоамидов как S,N-бінуклеофілів с разнообразными эквивалентами диелектрофільного синтона  $[C_2]^{2+}$  (производные  $\alpha$ -галогенкарбоновых кислот, малеиновой кислоты,  $\beta$ -ароїлакрилової кислот, диметилловий ефір ацетилендикарбонової кислоти,  $\alpha$ -бромоацетофенони и 4-хлороацетоуксусный эфир), что позволило идентифицировать высокоактивные соединения с антимикробной, противовирусной, противовоспалительной, противоопухолевой и антипаразитарной активностью. С целью расширения векторов использования 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів в условиях реакции [2+3]-циклоконденсации и поиска новых химиотерапевтических агентов осуществлен синтез новых пиразолин-тиазолов, что основан на взаимодействии указанных тиоамидов с 2-хлорацетоуксусным эфиром и 3-хлорацетоацетоном в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата натрия. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ПМР. Осуществлен скрининг противоопухолевой и антитрипаносомной активности некоторых синтезированных соединений. В результате *in vitro* эксперимента установлено их умеренную цитотоксичность в концентрации  $10^{-5}$  моль/л на отдельных линиях раковых клеток. Идентифицировано высокую трипаноцидную активность соединений 2h и 2j на штамме *Trypanosoma brucei gambiense* с показателями  $IC_{50}$  3,82 и 2,61 мкМ, соответственно, что превышает эффективность препарата сравнения – нифуртимокса.

Пошук нових хімотерапевтичних агентів на основі фармакологічно привабливих «матриць», зокрема тiazолідинової [1-5] та піразолінової [6, 7] є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної фармацевтичної та медичної хімії. Детальний аналіз біологічної активності піразолін-тіазолідинових кон'югатів, одержаних на основі реакції [2+3]-циклоконденсації 4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів як *S,N*-бінуклеофілів з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону  $[C_2]^{2+}$ , дозволив ідентифікувати високоактивні сполуки з антимікробною [8-13], протівірусною [14, 15], протизапальною [16], протипухлинною [17-20] та антипаразитарною [21] активністю. З метою побудови тiazолідинового фрагменту в якості еквівалентів діелектрофільного синтону  $[C_2]^{2+}$  використовувались похідні  $\alpha$ -галогенкарбонових кислот [8-21], малеїнової кислоти [15, 23],  $\beta$ -ароїлакрилові кислоти [15], а також диметилловий естер ацетилендикарбонової кислоти [22] (рис.). Ефективне поєднання піразолінового та тiazолідинового фрагментів у контексті «гібрид-фармакофорного» підходу дозволило нам ідентифікувати перспективні протипухлинні, протівірусні та антитрипаносомні сполуки [15, 17, 18, 24]. Водночас, обґрунтованим є синтез похідних піразоліну з біозостерним до тiazолідинового тiazольним фрагментом. Так, піразолін-тіазоли володіють значною антимікробною активністю, співмірною зі структурно спорідненими піразолін-тіазолідинонами [13].

Продовжуючи дослідження в рамках співпраці між ЛНМУ та Національним інститутом раку

(США), а також Національним музеєм природничої історії (проф. Філіп Грельє, Франція), ми здійснили синтез нових піразолін-тіазолів для фармакологічного скринінгу на протипухлинну та антитрипаносомну активність. У доступній нам літературі описано синтез піразолін-тіазолів на основі взаємодії 4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів з  $\alpha$ -бромоацетофенонами [8, 9, 13, 14, 20] чи 4-хлороацетооцтовим ефіром [20] (рис.). Ми використали альтернативні підходи до побудови тiazольного циклу з використанням в якості вихідних реагентів 2-хлороацетооцтового ефіру та 3-хлороацетоацетону, що дозволило розширити межі застосування реакції [2+3]-циклоконденсації в синтезі піразоліновмісних тiazолів.

Для синтезу 2-піразолінозаміщених тiazолів за відомим методом [9] одержані 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміди **1**, які при взаємодії з 2-хлороацетооцтовим ефіром чи 3-хлороацетоацетоном у середовищі оцтової кислоти в присутності еквімолярної кількості ацетату натрію утворюють етилові естери 2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти **2** та 1-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-іл]-етанони **3** згідно зі схемою.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаємо характерний субспектр піразолінового кільця з АМХ-системою фрагменту  $CH_2CH$ , кожен з протонів якої резонує у вигляді дублету дублетів при  $\delta = 3.26-3.50$  м.ч.,

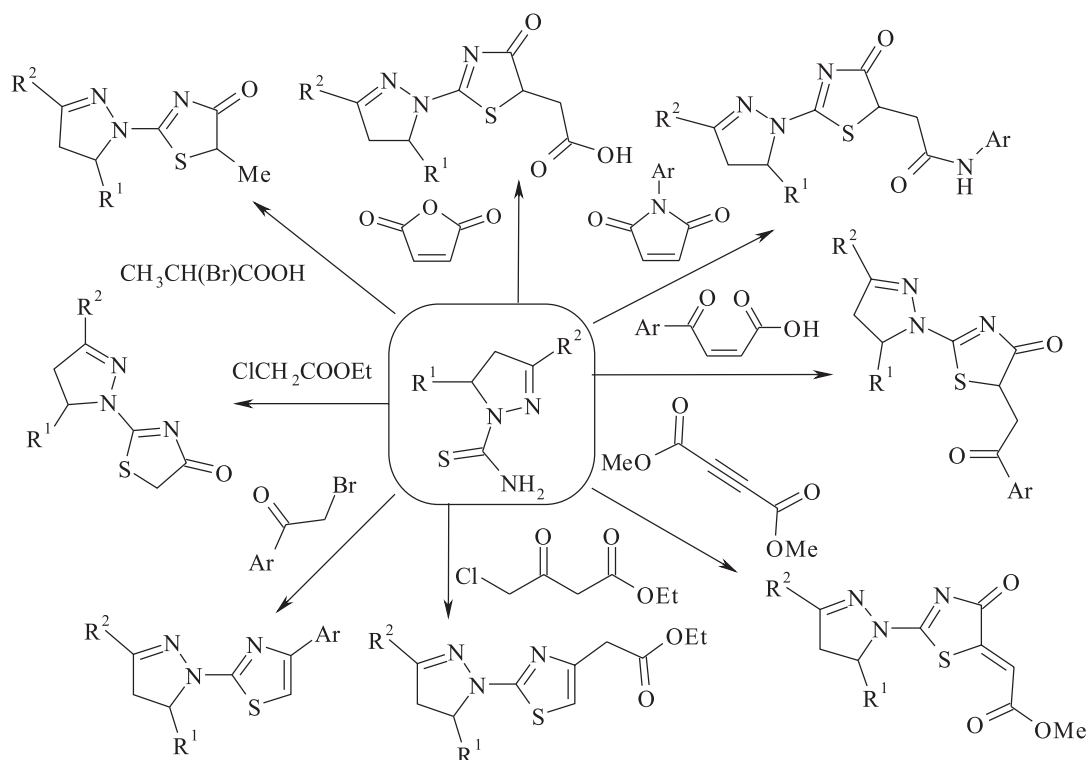


Рис. Синтез піразолін-тіазолідинонів та піразолін-тіазолів на основі реакції [2+3]-циклоконденсації (світовий досвід).

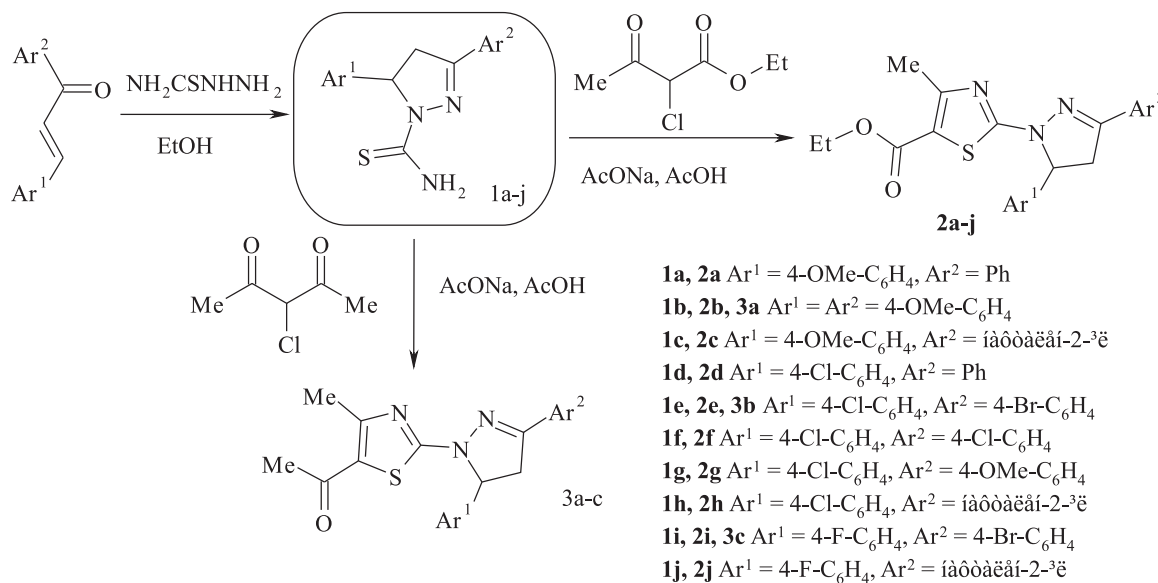


Схема. Синтез нових піразолін-тіазолів.

$\delta = 3.97-4.18$  м.ч. та  $\delta = 5.62-5.80$  м.ч., відповідно, з константами спінової взаємодії  $J_{AM} = 17.5-18.3$  Гц,  $J_{MX} = 11.3-12.0$  Гц та  $J_{AX} = 4.0-5.1$  Гц. Протони метильної групи в 4 положенні тіазольного циклу резонують у вигляді синглету при 2.32-2.38 м.ч.

**Протиракова активність** синтезованих сполук вивчалась методом вискоєфективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здо-

ров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Мериленд, США) [25-27]. Для сполук **2a**, **2b**, **2d** і **3c** проводилось вивчення протипухлинної активності (табл. 1) в концентрації  $10^{-5}$  моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані пред-

**Таблиця 1**

Протипухлинна активність синтезованих сполук у концентрації 10 мкмоль/мл

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин*	Мітотична активність, %
2a	89,24	61,44 ÷ 111,55	RPMI-8226 (лейкемія) NCI-H522 (рак легень) UO-31 (рак нирок) T-47D (рак молочної залози)	67,12 67,84 65,93 61,44
2b	89,27	55,91 ÷ 120,203	MOLT-4 (лейкемія) RPMI-8226 (лейкемія) UO-31 (рак нирок) PC-3 (рак простати) T-47D (рак молочної залози)	68,98 67,30 56,46 64,01 55,91
2d	92,45	68,44 ÷ 110,34	T-47D (рак молочної залози)	68,44
3c	81,53	42,63 ÷ 105,25	K-562 (лейкемія) SR (лейкемія) A549/ATCC (рак легень) HOP-62 (рак легень) HCT-116 (раку товстої кишки) SNB-75 (рак ЦНС) OVCAR-4 (рак яєчників) RXF 393(рак нирок) PC-3 (рак простати) MCF7 (рак молочної залози) MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози) T-47D (рак молочної залози)	68,32 63,61 64,00 64,73 63,26 42,63 62,88 62,11 66,05 68,48 67,27 59,43

\* У таблиці наведені лінії клітин, відсоток росту яких при дії досліджуваних сполук не перевищував 70%.

Таблиця 2

Антитрипаносомна активність сполук 2h та 2j в порівнянні з ніфуртимоксом

Сполука	Інгібування росту, %						IC <sub>50</sub> <sup>1</sup> мкМ	SD <sup>2</sup> IC <sub>50</sub>
	50 мкг/мл	SD 50	10 мкг/мл	SD 10	1 мкг/мл	SD 1		
2h	93,6	2,8	94,4	0,5	60,6	2,7	3,82	0,35
2j	92,4	1,9	95,0	1,1	67,6	4,5	2,61	0,65
Ніфуртимокс							4,4	0,7

<sup>1</sup>IC<sub>50</sub> – середнє значення інгібуючої концентрації для трьох незалежних дослідів; <sup>2</sup>SD – стандартне відхилення.

ставлені як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на фоні речовин у порівнянні з контролем.

Загалом тестовані сполуки проявили незначну протипухлинну активність із середніми значеннями ефективності GP 81,53-92,45%. Однак можна відзначити певну селективність сполук до окремих клітинних ліній (табл. 1). Цікаво, що всі досліджувані сполуки характеризуються помірним ефектом у концентрації 10 мкМ на лінію раку молочної залози T-47D (GP = 55,91-68,44%).

Вивчення **антитрипаносомної активності** сполук **2h** та **2j** проводили на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) [28]. На першому етапі дослідження встановлені відсотки інгібування росту паразитів при концентрації досліджуваних сполук 50, 10 та 1 мкг (табл. 2). Одержані результати свідчать про практично повне пригнічення росту в концентрації 50 мкг/мл та 10 мкг/мл для обох досліджуваних сполук (>90%). Тому при подальшому вивченні як показник активності розраховане значення інгібуючої концентрації IC<sub>50</sub> речовин за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук (діапазон від 10 мкг/мл до 0,625 мкг/мл) в порівнянні з відомим лікарським засобом – ніфуртимоксом. Одержані експериментальні дані свідчать, що досліджувані речовини володіють високою трипаносомною активністю і перевищують ефективність препарату порівняння (табл. 2). Враховуючи структурну подібність досліджуваних сполук, можна відзначити, що заміна атома хлору на флуор в арильному фрагменті в 5 положенні піразолінового циклу сприяє незначному потенціюванню антитрипаносомної дії.

Загалом антитрипаносомна активність досліджуваних сполук є співмірною чи вищою в порівнянні з дією піразолінозаміщених тіазолідинонів, описаних нами раніше [24]. Тобто синтез біоізостерних піразолін-тіазолів є оправданим напрямком пошуку нових антипротозойних агентів.

#### Експериментальна хімічна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі «Varian Gemini 400 MHz», розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуванім (±0,3%).

3,5-Діарил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліни **1a-1i** [9] синтезовані за методом, описаним раніше.

**Етилові естери 2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-карбонової кислоти (2a-2i)**. Суміш 0,005 Моль 3,5-діарил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну **1**, 0,0055 Моль 2-хлороацетоного ефіру та 0,005 Моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізовують із суміші ДМФА – етанол (1:1).

**Сполука 2a**. Вихід – 78%, Т. пл. – 142-144°C. Знайдено, %: S 7.84, N 9.81. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Виравувано, %: S 7.61, N 9.97. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.26т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Гц), 2.37с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.30дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 17.5, 4.7 Гц), 3.72с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 18.1, 11.7 Гц), 4.18кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Гц), 5.68дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 11.7, 4.7 Гц), 6.80д, 7.19д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8.7 Гц), 7.48-7.50м, 7.80-7.82м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**Сполука 2b**. Вихід – 83%, Т. пл. – 138-140°C. Знайдено, %: S 7.33, N 9.17. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Виравувано, %: S 7.10, N 9.31. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.25т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 6.9 Гц), 2.36с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.27дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 17.5, 4.3 Гц), 3.72с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 17.5, 11.3 Гц), 4.18кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 6.9 Гц), 5.62дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 11.3, 4.3 Гц), 6.89д, 7.17д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8.2 Гц), 7.03д, 7.74д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8.4 Гц).

**Сполука 2c**. Вихід – 80%, Т. пл. – 120-122°C. Знайдено, %: S 6.65, N 8.77. C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Виравувано, %: S 6.80, N 8.91. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.26т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 6.9 Гц), 2.38с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.47дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 17.8, 4.5 Гц), 3.72с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 17.8, 11.7 Гц), 4.18кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 6.9 Гц), 5.70дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 11.7, 4.5 Гц), 6.91д, 7.20д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 7.8 Гц), 7.57-7.62м, 7.88-8.06м, 8.20с (7H, нафтаген).

**Сполука 2d**. Вихід – 85%, Т. пл. – 144-146°C. Знайдено, %: S 7.53, N 9.87. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Виравувано, %: S 7.53, N 9.87. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1.25т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Гц), 2.37с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.35дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 18.0, 5.0 Гц), 4.06дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 18.0, 11.8 Гц), 4.19кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.1 Гц), 5.74дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 11.8, 5.0 Гц), 7.30д, 7.41д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8.4 Гц), 7.48-7.50м, 7.77-7.81м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**Сполука 2e.** Вихід – 78%, Т. пл. – 172-174°C. Знайдено, %: S 6.50, N 8.21.  $C_{22}H_{19}BrClN_3O_2S$ . Вираховано, %: S 6.35, N 8.32. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.31т (3H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 2.37с (3H,  $CH_3$ ), 3.26дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.0, 5.0 Гц), 4.03дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.0, 11.9 Гц), 4.19кв (2H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 5.70дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.9, 5.0 Гц), 7.25д, 7.31д (4H, 4-Cl- $C_6H_4$ , J = 8.3 Гц), 7.58д, 7.69д (4H, 4-Br- $C_6H_4$ , J = 8.2 Гц).

**Сполука 2f.** Вихід – 76%, Т. пл. – 182-184°C. Знайдено, %: S 6.81, N 9.26.  $C_{22}H_{19}Cl_2N_3O_2S$ . Вираховано, %: S 6.96, N 9.13. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.31т (3H,  $CH_3CH_2$ , J = 6.9 Гц), 2.37с (3H,  $CH_3$ ), 3.26дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.0, 4.9 Гц), 4.02дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.0, 12.0 Гц), 4.19кв (2H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 5.70дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 12.0, 4.9 Гц), 7.25д, 7.31д (4H, 4-Cl- $C_6H_4$ , J = 8.3 Гц), 7.43д, 7.76д (4H, 4-Cl- $C_6H_4$ , J = 8.2 Гц).

**Сполука 2g.** Вихід – 88%, Т. пл. – 138-140°C. Знайдено, %: S 7.43, N 9.38.  $C_{22}H_{20}ClN_3O_3S$ . Вираховано, %: S 7.26, N 9.51. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.25т (3H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 2.35с (3H,  $CH_3$ ), 3.30дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.1, 4.6 Гц), 3.82с (3H,  $OCH_3$ ), 4.02дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.1, 11.2 Гц), 4.18кв (2H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 5.71дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.2, 4.6 Гц), 7.05д, 7.75д (4H, 4-OMe- $C_6H_4$ , J = 8.6 Гц), 7.28д, 7.41д (4H, 4-Cl- $C_6H_4$ , J = 8.4 Гц).

**Сполука 2h.** Вихід – 74%, Т. пл. – 174-176°C. Знайдено, %: S 6.59, N 9.01.  $C_{26}H_{22}ClN_3O_2S$ . Вираховано, %: S 6.74, N 8.83. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.27т (3H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.1 Гц), 2.37с (3H,  $CH_3$ ), 3.48дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 17.5, 4.7 Гц), 4.18дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 17.5, 11.7 Гц), 4.20кв (2H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.1 Гц), 5.80дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.7, 4.7 Гц), 7.33д, 7.43д (4H, 4-Cl- $C_6H_4$ , J = 8.6 Гц), 7.57-7.60м, 7.95-8.06м, 8.22с (7H, нафтаген).

**Сполука 2i.** Вихід – 78%, Т. пл. – 168-170°C. Знайдено, %: S 6.42, N 8.78.  $C_{22}H_{19}BrFN_3O_2S$ . Вираховано, %: S 6.57, N 8.60. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.23т (3H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 2.32с (3H,  $CH_3$ ), 3.33м (1H,  $CH_2CH$ ), 4.03м (1H,  $CH_2CH$ ), 4.16м (2H,  $CH_3CH_2$ ), 5.73м (1H,  $CH_2CH$ ), 7.17-7.31м, 7.66-7.72м (8H, 4-F- $C_6H_4$ , 4-Br- $C_6H_4$ ).

**Сполука 2j.** Вихід – 78%, Т. пл. – 174-176°C. Знайдено, %: S 6.81, N 8.98.  $C_{26}H_{22}FN_3O_2S$ . Вираховано, %: S 6.98, N 9.14. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.27т (3H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 2.37с (3H,  $CH_3$ ), 3.50дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 17.9, 4.9 Гц), 4.18дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 17.9, 11.7 Гц), 4.20кв (2H,  $CH_3CH_2$ , J = 7.0 Гц), 5.80дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.7, 4.9 Гц), 7.16-7.22м, 7.33-7.38м (4H, 4-F- $C_6H_4$ ), 7.56-7.60м, 7.96-8.07м, 8.23с (7H, нафтаген).

**1-[2-(3,5-Діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-метилтіазол-5-іл]-етанони (3).** Суміш 0,005 Моль

3,5-діарил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну **1**, 0,0055 Моль 3-хлороацетоацетону та 0,005 Моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

**Сполука 3a.** Вихід – 87%, Т. пл. – 170-172°C. Знайдено, %: S 7.83, N 10.15.  $C_{23}H_{23}N_3O_3S$ . Вираховано, %: S 7.61, N 9.97. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.38шс (6, 2\* $CH_3$ ), 3.28дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.3, 4.0 Гц), 3.72с (3H,  $OCH_3$ ), 3.82с (3H,  $OCH_3$ ), 3.99дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.3, 11.7 Гц), 5.66дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.7, 4.0 Гц), 6.89д, 7.17д (4H,  $C_6H_4$ , J = 8.2 Гц), 7.04д, 7.75д (4H,  $C_6H_4$ , J = 8.0 Гц).

**Сполука 3b.** Вихід – 78%, Т. пл. – 228-230°C. Знайдено, %: S 6.92, N 8.69.  $C_{21}H_{17}BrClN_3OS$ . Вираховано, %: S 6.75, N 8.85. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.37с (3H,  $CH_3$ ), 2.39с (3H,  $CH_3$ ), 3.36дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.2, 5.1 Гц), 4.04дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.2, 11.8 Гц), 5.76дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.8, 5.1 Гц), 7.29д, 7.41д (4H, 4-Cl- $C_6H_4$ , J = 8.4 Гц), 7.68д, 7.73д (4H, 4-Br- $C_6H_4$ , J = 8.6 Гц).

**Сполука 3c.** Вихід – 78%, Т. пл. – 182-1827°C. Знайдено, %: S 6.85, N 9.31.  $C_{21}H_{17}BrFN_3OS$ . Вираховано, %: S 7.00, N 9.17. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.37с (3H,  $CH_3$ ), 2.39с (3H,  $CH_3$ ), 3.37дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.2, 5.1 Гц), 4.04дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 18.2, 11.9 Гц), 5.76дд (1H,  $CH_2CH$ , J = 11.9, 5.1 Гц), 7.17т, 7.41кв (4H, 4-F- $C_6H_4$ ), 7.69д, 7.74д (4H, 4-Br- $C_6H_4$ , J = 8.6 Гц).

## Висновки

1. На основі літературних даних охарактеризовані напрямки використання реакції [2+3]-циклоконденсації для синтезу 2-піразолінозаміщених тіазолідинонів та біоізостерних піразолін-тіазолів.

2. Запропоновано метод синтезу нових піразолін-тіазолів, який ґрунтується на реакції [2+3]-циклоконденсації 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів з 2-хлороацетоацетовим ефіром чи 3-хлороацетоацетоном.

3. Здійснено скринінг протипухлинної та антитрипаносомної активності деяких синтезованих сполук та встановлено, що на фоні помірної групової цитотоксичності сполуки **2h** та **2j** володіють високою трипаноцидною активністю і перевищують ефективність препарату порівняння – ніфуртимоксу.

## Література

- Zimenkovsky B.S., Lesyk R.B. 4-Thiazolidony. *Chimiya, fiziologichna diya, perspektivy (4-Thiazolidones. Chemistry, physiological action, perspectives)*. Vinnycya, Nova knyga, 2004, 106 p.
- Lesyk R., Zimenkovsky B. *Curr. Org. Chem.*, 2004, Vol. 8, pp.1547-1577.
- Zimenkovsky B.S., Lesyk R.B. *Klinichna farmaciya, farmakoterapiya ta medychna standartyzaciya – Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization*, 2010, No.3-4, pp.14-31.
- Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S., Kaminsky D.V. *Kryshchshyn A.P., Havrylyuk D.Ya., Atamanyuk D.V., Subtel'na I.Yu., Khylyuk D.V. Biopolym Cell.*, 2011, Vol. 27, No.2, pp.107-117.
- Jain A.K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S.K., Agrawal R.K. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.3378-3395.

6. Kumar S, Bawa S, Drabu S, Kumar R, Gupta H. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2009, Vol. 4, pp.154-163.
7. Shaaban M.R., Mayhoub A.S., Farag A.M. *Expert Opin. Ther. Patents*, 2012, Vol. 22, No.3, pp.253-291.
8. Abdel-Wahab B.F., Abdel-Latif E., Mohamed H.A., Awad G.E.A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 52, pp.263-268.
9. El-Enany M.M., El-Meligie S.E.M., Abdou N.A., El-Nassan H.B. *Oriental J. Chem.*, 2010, Vol. 26, No.4, pp.1265-1270.
10. Desai N.C., Joshi V.V., Rajpara K.M. *Med. Chem. Res.*, 2013, Vol. 22, No.8, pp.3663-3674.
11. Desai N.C., Joshi V.V., Rajpara K.M., Vaghani H.V., Satodiya H.M. *J. Fluorine Chem.*, 2012, Vol. 142, pp.67-78.
12. Desai N.C., Rajpara K.M., Joshi V.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, pp.6871-6875.
13. Yang Y.-S., Zhang F., Gao C., Zhang Y.-B., Wang X.-L., Tang J.-F., Sun J., Gong H.-B., Zhu H.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, Vol. 22, pp.4619-4624.
14. El-Sabbagh O.I., Ibrahim S.M., Baraka M.M., Pannecouque C., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Rashad A. A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.3746-3753.
15. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Lesyk R. *J. Heterocyclic Chem.*, 2013, Vol. 50, pp.E55-E62.
16. Qiu K.-M., Yan R., Xing M. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.6648-6654.
17. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R. *J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, pp.8630-8641.
18. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Zaprutko L., Gzella A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, Vol. 44, pp.1396-1404.
19. Khalil N.A., Ahmed E.M., El-Nassan H.B. *Med. Chem. Res.*, 2013, Vol. 22, No.2, pp.1021-1027.
20. Rajendra P., Kumar G.V.S., Chandrashekar S.M. *Med. Chem. Res.*, 2013, Vol. 22, No.5, pp.2061-2078.
21. Seebacher W., Belaj F., Saf R., Brun R., Weis R. *Monatsh. Chem.*, 2003, Vol. 134, No.12, pp.1623-1628.
22. Danilkina N.A., Mikhaylov L.E., Ivin B.A. *Chem. Het. Comp.*, 2011, Vol. 47, No.7, pp.886-900.
23. Rudenko R.V., Komykhov S.A., Desenko S.M. *Chem. Het. Comp.*, 2009, Vol. 45, No.8, pp.1017-1018.
24. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Day C.W., Smee D.F., Grellier P., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, Vol. 66, pp.228-237.
25. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Development Research*, 1995, Vol. 34, pp.91-109.
26. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. *Cancer Research*, 1988, Vol. 48, pp.589-601.
27. Shoemaker R.H. *Nature Reviews Cancer*, 2006, Vol. 6, pp.813-823.
28. Lethu S., Bosc D., Mouray E., Grellier P., Dubois J.J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2013, Vol. 1, pp.163-171.

Надійшла до редакції 14.05.2014 р.