

М. Б. Літвінчук^{1,2}, А. В. Бентя², А. М. Грозав³, Н. Д. Яковичук³,
Н. Ю. Сливка¹, М. В. Вовк²

¹Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки
43025, м. Луцьк, просп. Волі, 13. E-mail: mariia.litvinchuk@gmail.com

²Інститут органічної хімії НАН України

³ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

5-Сульфурофункціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден) піримідин-2,4,6-тріони та їх антимікробна активність

Мета роботи – дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності 5-сульфуорофункціоналізованих похідних (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонів, одержаних при взаємодії [5-(йодометил)тіазолідин-2-іліден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонів із рядом S-нуклеофільних реагентів.

Результати та їх обговорення. Спрямованою функціоналізацією [5-(йодометил)тіазолідин-2-іліден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонів сульфуровмісними реагентами синтезована низка їх нових похідних із 5-тіоціанато(ацетилтіо, бутилксантогенато)метильними групами. Серед синтезованих сполук знайдені речовини з помірною антибактеріальною та протигрибковою активністю.

Експериментальна частина. При дії на [5-(йодометил)тіазолідин-2-іліден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріони калію роданіду, калію тіоацетату у диметилформаміді або калію бутилксантогенату в етанолі отримані нові 5-тіофункціоналізовані похідні з виходами 72-99 %, структура яких доведена комплексом спектральних методів дослідження. Скринінг протигрибкової та антибактеріальної дії синтезованих сполук проводили з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Висновки. 5-Сульфурофункціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-тріони, одержані з відповідних 5-йодометилпохідних реакцією з низкою S-нуклеофільних реагентів, виявили помірну антибактеріальну та протигрибкову активність та є перспективними для подальшого поглибленого дослідження.

Ключові слова: 5-сульфуорофункціоналізовані 1,3-тіазолідини; похідні барбітурової кислоти; антимікробна активність

M. B. Litvinchuk, A. V. Bentya, A. M. Grozav, N. D. Yakovychuk, N. Yu. Slyvka, M. V. Vovk
5-Sulfurofunctionalized (1,3-thiazolidin-2-ylidene)pyrimidine-2,4,6-triones and their anti-bacterial activity

Aim. To study the antimicrobial and antifungal activity of 5-sulfurofunctionalized derivatives of (1,3-thiazolidin-2-ylidene)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones obtained by the interaction of [5-(iodomethyl)thiazolidine-2-ylidene]pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones with a number of S-nucleophilic reagents.

Results and Discussion. A series of new derivatives containing 5-thiocyanato(acetylthio, butylxanthonato) methyl groups has been synthesized by functionalization of [5-(iodomethyl)thiazolidine-2-ylidene]pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones with sulfur-containing reagents. Among the compounds synthesized substances with a moderate antibacterial and antifungal activity have been found.

Experimental part. Novel 5-thiofunctionalized derivatives were obtained by the reaction of [5-(iodomethyl)thiazolidine-2-ylidene]pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones with potassium rhodanate, potassium thioacetate in dimethylformamide or potassium butylxanthate in ethanol with the yields of 72-99 %. The structure of new compounds was confirmed by the complex of spectral methods. Screening of the antifungal and antimicrobial effects of the compounds synthesized was performed using the micromethod of double serial dilutions in the liquid nutrient medium.

Conclusions. 5-Sulfurofunctionalized (1,3-thiazolidine-2-ylidene)pyrimidine-2,4,6-triones obtained by the reaction of the corresponding 5-iodomethyl derivatives with a number of S-nucleophilic reagents have shown a moderate antimicrobial and antifungal activity and are promising for further in-depth research.

Key words: 5-sulfurofunctionalized 1,3-thiazolidines; derivatives of barbituric acid; antibacterial activity

М. Б. Литвінчук, А. В. Бентя, А. М. Грозав, Н. Д. Яковичук, Н. Ю. Сливка, М. В. Вовк
5-Серофункціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-илиден)піримідин-2,4,6-тріони та їх противомікробна активність

Цель работы – исследование противомікробной и противогрибковой активности 5-серофункціоналізованих производных (1,3-тіазолідин-2-илиден)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонов, полученных при взаимодействии [5-(йодметил)тіазолідин-2-илиден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонов с рядом S-нуклеофільных реагентов.

Результаты и их обсуждение. Направленной функционализацией [5-(йодметил)тіазолідин-2-илиден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонов серосодержащими реагентами синтезирован ряд их новых производных с 5-тіоціанат(ацетилтіо, бутилксантогенат)метильными группами. Среди полученных соединений найдены вещества с умеренной антибактеріальною и противогрибковою активностью.

Експериментальна часть. При действии на [5-(йодметил)тіазолідин-2-илиден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріони калія роданіда, калія тіоацетата в диметилформаміді или калія бутилксантогената в етанолі получены новые 5-тіофункціоналізованые производные с выходами 72-99 %, структура которых доказана комплексом спектральных методов исследования. Скрининг противогрибкового и противомікробного действия синтезированных соединений проводили с использованием мікрометоду двукратных серийных разбавлений в жидкой питательной среде.

Выводы. 5-Серофункціоналізованые (1,3-тіазолідин-2-илиден)піримідин-2,4,6-тріони, полученные из соответствующих 5-йодметилпроизводных реакцией с рядом S-нуклеофильных реагентов, проявили умеренную противобактеріальную и противогрибковую активность и являются перспективными для дальнейшего углубленного исследования.

Ключевые слова: 5-серофункціоналізованые 1,3-тіазолідини; производные барбитуровых кислот; противомікробная активність

Барбітурати та їхні похідні є добре відомими та важливими у клінічній практиці як седативні, анестезійні та антиконвульсійні засоби [1]. Незважаючи на те, що історія їх медичного використання нараховує вже понад 110 років [2], вони і надалі продовжують привертати увагу дослідників. Так, нещодавно було показано, що похідні барбітурової кислоти здатні селективно інгібувати мікросомальну простагландин Е синтазу-1 (mPGES-1) [3], активувати рецептори, які індукують проліферацію пероксидом у клітинах (PPAR γ) [4] та виступати в ролі інгібіторів нуклеофосміну [5] і фосфодіестерази 7 [6].

Одна з новітніх стратегій пошуку нових напрямків фізіологічної дії барбітуратів полягає у їх функціоналізації різноманітними фармакофорними фрагментами. Перспективним у цьому сенсі є 1,3-тіазолідин-2-іліденовий каркас, оскільки його близькі аналоги 1,3-тіазолідин-2-іліден-4-они та їх похідні знайшли застосування у сфері медичної та фармацевтичної хімії [7-9] та характеризуються широким спектром біологічної дії – бактерицидної [10], протипухлинної [11], протизапальної [12, 13], антиконвульсійної [14, 15], а також виступають неконкурентними інгібіторами одного з представників металопротеїназ – агреканази [16, 17] та інгібіторами поло-подібних кіназ [18]. Окрім цього серед них знайдені речовини, що проявляють протизапальну дію [19].

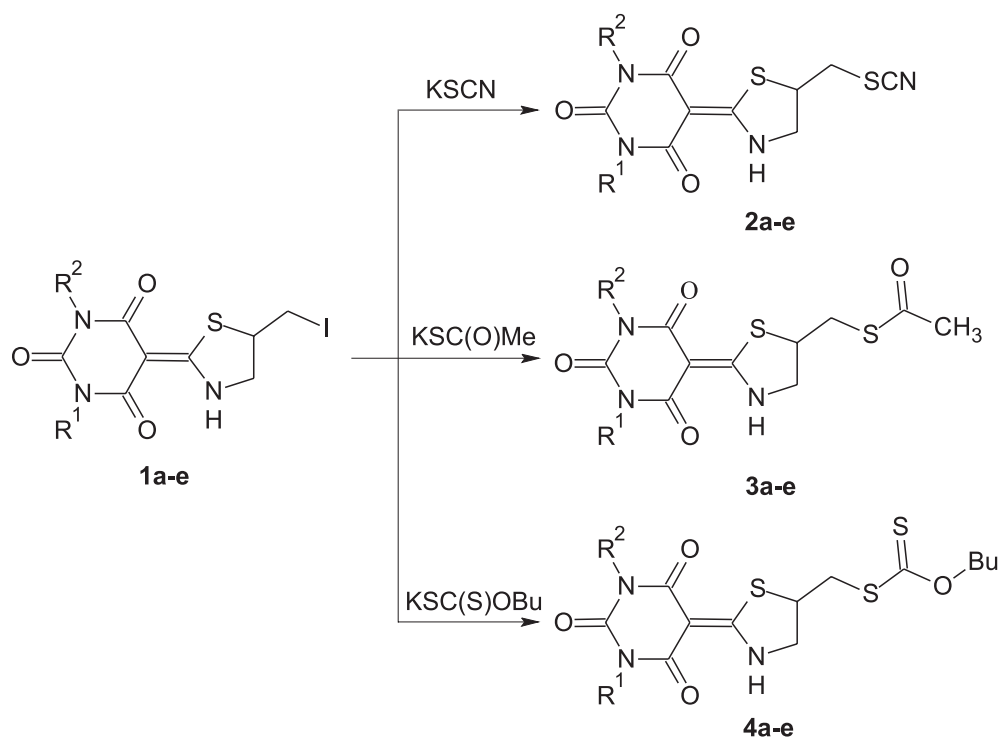
Структурні ансамблі, які містять 1,3-тіазолідиновою платформу, функціоналізовану по 2-му положенню фрагментами барбітурових кислот, виявились цікавими завдяки своїм оптичним влас-

твостям. Вони можуть бути використані як фотосенсибілізатори [20, 21], УФ-стабілізатори [22], у фотолітографії [23], а також як компоненти світлочутливих матеріалів для запису інформації [24].

Враховуючи виявлений раніше вплив замісника у положенні 5 тіазольного циклу на біологічну активність [16], нам видавалось доцільним використати низку нещодавно синтезованих нами [5-(йодометил)тіазолідин-2-іліден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионів (**1a-e**) [25] в ролі ефективних субстратів для дизайну потенційно біоактивних речовин.

Присутність у структурі 1,3-тіазолідинового циклу 5-йодометильного фрагменту створює сприятливі умови для його селективної функціоналізації біофорними сульфуровмісними групами. Так, при дії на йодиди (**1a-e**) калію роданіду, калію тіоацетату у диметилформаміді або калію бутилксантогенату в етанолі були отримані 5-сульфуофункціоналізовані тіазолідини (**2a-e**, **3a-e**, **4a-e**) з виходами 72-99 %. Склад та будова всіх синтезованих сполук надійно доведені результатами елементного аналізу та комплексом сучасних фізико-хімічних методів дослідження (ІЧ-, ЯМР ^1H - та хроматомас-спектрометрія). Зокрема, у спектрах ЯМР ^1H поряд із протонами обох гетероциклічних ядер наявні мультиплети екзоциклічної метиленової групи в діапазоні 3.03-3.49 м.ч. (схема, табл. 1).

Антибактеріальну та протигрибкову активність низки 5-сульфуофункціоналізованих тіазолідинів **2-4** оцінювали за значенням мінімальних бактеріостатичної (МБСК) або фунгістатич-



1, 2, 3, 4: R¹ = R² = H (a); R¹ = H, R² = Me (b); R¹ = H, R² = Et (c); R¹ = R² = Me (d); R¹ = R² = Cy (e)

Таблиця 1

Фізико-хімічні параметри, спектри ІЧ-, ЯМР ¹H сполук **2a-e**, **3a-e**, **4a-e**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M + 1] ⁺	ІЧ, ν см ⁻¹		ЯМР ¹ H, δ, м.ч. (J, Гц)
				NH	C=O	
2a*	79	> 350	285,0	3210	1719	DMCO-d ₆ : 3,35-3,47 м (2H, CH ₂), 3,97-4,03 (3H, CH ₂ + CH), 10,58 с (1H, NH), 10,67 с (1H, NH), 10,70 с (1H, NH)
2b*	86	329-331	299,0	3206	1706	DMCO-d ₆ : 3,07 с, 3,10 с (3H, CH ₃ , Z + E), 3,39-3,48 м (2H, CH ₂), 4,01 ш.с (3H, CH ₂ + CH), 10,66 с (1H, NH), 10,91 с, 10,96 с (1H, NH, Z + E)
2c*	98	298-301	313,0	3210	1709	DMCO-d ₆ : 1,03-1,09 м (3H, CH ₃), 3,36-3,48 м (2H, CH ₂), 3,73-3,78 м (2H, CH ₂), 4,01 с (3H, 3CH), 10,67 с (1H, NH), 10,89 с, 10,93 с (1H, NH, Z + E)
2d*	92	202-204	313,0	3227	1698	DMCO-d ₆ : 3,14 с (3H, CH ₃), 3,17 с (3H, CH ₃), 3,36-3,49 м (2H, CH ₂), 3,96-4,08 м (3H, CH + CH ₂), 10,73 с (1H, NH)
2e*	69	198-200	449,2	3220	1700	CDCl ₃ : 1,17-1,40 м (6H, 3CH ₂), 1,56-1,67 м (6H, 3CH ₂), 1,79-1,85 м (4H, 2CH ₂), 2,30-2,39 м (2H, 2CH ₂), 3,03-3,10 м (1H, CH), 3,24-3,31 м (1H, CH), 3,89-3,96 м (1H, CH), 4,02-4,13 м (2H, 2CH), 4,67-4,78 м (2H, 2CH), 11,04 с (1H, NH)
3a	97	> 350	302,0	3210	1709, 1665	DMCO-d ₆ : 2,37 с (3H, CH ₃), 3,11-3,21 м (2H, CH ₂), 3,76-3,78 м (1H, CH), 3,84-3,95 м (2H, CH ₂), 10,55 с (1H, CH), 10,64 с (1H, NH), 10,69 с (1H, NH)
3b	99	283-285	316,0	3206	1706, 1670	DMCO-d ₆ : 2,38 с (3H, CH ₃), 3,07 с, 3,10 с (3H, CH ₃ , Z + E), 3,13-3,18 м (2H, CH ₂), 3,78-3,96 м (3H, CH ₂ + CH), 10,62 с (1H, NH), 10,87 с, 10,93 с (1H, NH, Z + E)
3c	95	270-272	330,0	3210	1709, 1670	DMCO-d ₆ : 1,03-1,09 м (3H, CH ₃), 2,38 с (3H, CH ₃), 3,11-3,21 м (2H, CH ₂), 3,72-3,82 м (3H, 3CH), 3,85-3,96 м (2H, 2CH), 10,63 с (1H, NH), 10,86 с, 10,91 с (1H, NH, Z + E)
3d	93	144-145	330,0	3227	1698, 1662	CDCl ₃ : 2,38 с (3H, CH ₃), 3,13-3,16 м (2H, CH ₂), 3,13-3,16 м (2H, CH ₂), 3,33 с (6H, 2CH ₃), 3,81-3,99 м (3H, CH + CH ₂), 10,87 с (1H, NH)
3e	89	92-93	466,2	3220	1700, 1668	CDCl ₃ : 1,16-1,41 м (6H, 3CH ₂), 1,57-1,68 м (6H, 3CH ₂), 1,78-1,86 м (4H, 2CH ₂), 2,30-2,41 м (7H, CH ₃ + 2CH ₂), 3,13-3,17 м (2H, CH ₂), 3,72-3,79 м (1H, CH), 3,82-3,88 м (1H, CH), 3,90-3,95 м (H, CH), 4,67-4,79 м (2H, 2CH), 11,00 с (1H, NH)
4a	82	> 350	276,0	3211	1719	DMCO-d ₆ : 0,91 т (3H, CH ₃ , J 7,6 Гц), 1,33-1,42 м (2H, CH ₂), 1,71-1,78 м (2H, CH ₂), 3,46 д (2H, CH ₂ , J 3,2 Гц), 3,86-4,02 м (3H, 3CH), 4,59 т (3H, CH ₂ , J 6,4 Гц), 10,57 с (1H, NH), 10,63 с (1H, NH), 10,68 с (1H, NH)
4b	80	309-310	390,0	3206	1706	DMCO-d ₆ : 0,90 т (3H, CH ₃ , J 7,2 Гц), 1,32-1,40 м (2H, CH ₂), 1,71-1,78 м (2H, CH ₂), 3,08 с (3H, CH ₃), 3,45 д (2H, CH ₂ , J 3,2 Гц), 3,89-4,03 м (3H, CH ₂ + CH), 4,59 т (2H, CH ₂ , J 6,4 Гц), 10,64 с (1H, NH), 10,92 с (1H, NH)
4c	85	244-245	403,0	3210	1709	DMCO-d ₆ : 0,90 т (3H, CH ₃ , J 7,2 Гц), 1,06 с (3H, CH ₃), 1,33-1,42 м (2H, CH ₂), 1,71-1,78 м (2H, CH ₂), 3,45 д (2H, CH ₂ , J 3,2 Гц), 3,75 с (2H, CH ₂), 3,89-4,01 м (3H, CH ₂ + CH), 4,59 т (2H, CH ₂ , J 6,4 Гц), 10,66 с (1H, NH), 10,88 с, 10,93 с (1H, NH, Z + E)
4d	94	154-155	404,0	3213	1698	DMCO-d ₆ : 0,90 т (3H, CH ₃ , J 7,2 Гц), 1,32-1,42 м (2H, CH ₂), 1,71-1,78 м (2H, CH ₂), 3,13 с (3H, CH ₃), 3,17 с (3H, CH ₃), 3,45 д (2H, CH ₂ , J 3,0 Гц), 3,90-4,03 м (3H, CH ₂ + CH), 4,59 т (2H, CH ₂ , J 6,0 Гц), 10,72 с (1H, NH)
4e	72	94-95	540,2	3220	1700	DMCO-d ₆ : 0,90 т (3H, CH ₃ , J 7,6 Гц), 1,05-1,15 м (2H, CH ₂), 1,20-1,30 м (4H, 2CH ₂), 1,34-1,42 м (2H, CH ₂), 1,48-1,55 м (4H, 2CH ₂), 1,59-1,63 м (2H, CH ₂), 1,70-1,77 м (6H, 3CH ₂), 2,20-2,34 м (4H, 2CH ₂), 3,44 д (2H, CH ₂ , J 3,0 Гц), 3,88-3,98 м (3H, CH + CH ₂), 4,57-4,67 м (4H, CH ₂ + 2CH), 10,80 с (1H, NH)

Примітка: * – ІЧ-спектр, ν_{C=O} см⁻¹: 2148 (2a), 2145 (2b), 2147 (2c), 2144 (2d), 2145 (2e).

Таблиця 2

Антимікробна активність сполук

Сполуки	Тестові культури мікроорганізмів											
	<i>S. aureus</i> 209		<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		<i>M. luteus</i> ATCC 4698		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C. krusei</i> ATCC 6258		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)											
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
2b	31,25	62,5	125	125	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2c	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	31,25	31,25
2d	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	31,25	62,5
2e	3,91	3,91	125	500	500	500	125	125	125	250	31,25	31,25
3a	15,625	31,25	125	250	62,5	62,5	125	250	62,5	62,5	31,25	31,25
3b	31,25	31,25	125	250	62,5	125	125	125	62,5	62,5	31,25	31,25
3c	62,5	62,5	250	500	250	500	125	250	62,5	62,5	15,62	15,62
3d	31,25	31,25	125	250	62,5	125	125	250	62,5	62,5	31,25	31,25
4b	62,5	125	125	250	250	500	125	250	62,5	125	31,25	31,25
4c	31,25	31,25	250	500	500	500	125	125	62,5	62,5	31,25	62,5
4d	125	125	62,5	125	62,5	125	125	125	62,5	125	31,25	62,5
4e	31,25	62,5	500	500	500	500	125	125	62,5	62,5	31,25	62,5
*Контроль	1,95	3,91	0,97	1,95	0,97	0,97	3,9	7,81	1,95	1,95	0,48	0,97

Примітка: * – як контроль при визначенні протигрибкової активності використовували препарат «Кетодин» виробництва Спільного українсько-іспанського підприємства «Сперко Україна» (вагінальні супозиторії), м. Вінниця; при визначенні антибактеріальної активності – препарат «Декаметоксин» виробництва ЗАТ «Київський вітамінний завод», м. Київ.

ної (МФсК) та бактерицидної (МБцК) або фунгіцидної (МФсК) концентрацій по відношенню до ряду грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів. Отримані результати, в цілому, дозволяють віднести 5-сульфуофункціоналізовані тіазолідини **2-4** до речовин, які проявляють помірну антимікробну активність. З поміж отриманих результатів слід звернути увагу на результати біоскринінгу, які зафіксовані при тестуванні досліджуваних сполук по відношенню до штаму *Staphylococcus aureus* 209 МБсК та МБцК для яких знаходиться в діапазоні концентрацій 3,91-125 мкг/мл, а зокрема для сполуки **2e** МБсК та МБцК становить 3,91 мкг/мл, що дорівнює контролю. Отримані дані дозволяють зробити висновок про наявність вираженої антистафілококової активності 5-сульфуофункціоналізованого тіазолідину **2e** (табл. 2).

Експериментальна біологічна частина

Дослідження протигрибкової та антибактеріальної дії отриманих сполук проводили із використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі [26]. Визначали мінімальні бактериостатичні (МБсК) та бактерицидні (МБцК) чи фунгістатичні (МФсК) та фунгіцидні (МФцК) концентрації 5-сульфуофункціоналізованих тіазолідинів **2-4** щодо референс-штамів бактерій (*S. aureus* 209, *M. luteus*

ATCC 4698, *B. subtilis* ATCC 6633, *E.coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (*C. albicans* ATCC 885-653 та *C. krusei* ATCC 6258). До стерильних 96 лункових полістиролових планшетів носили по 0,05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (для грибів використовували 10^3 КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, а для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося 10^5 КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили незначну кількість матеріалу в пробірку із стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) отримували суспензію мікроорганізмів у концентрації $1,5 \times 10^8$ КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0,5 за МакФарландом. Потім не пізніше 15 хв десятикратними розведеннями в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук **2-4** для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник диметилсульфоксид (ДМСО). Основні робочі розчини зберігали при температурі не вище 20 °С. В першу лунку вносили 0,05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували

розведення від 500 мкг/мл до 0,24 мкг/мл. Після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, таким чином отримували розведення від 500 мкг/мл до 0,24 мкг/мл. Після цього планшети з посівами бактерій поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °С, інкубували впродовж 24 год (для грибів – відповідно при 28 °С впродовж 48 год).

Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну чи фунгістатичну (МБСК, МФСК) концентрацію, а мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБЦК, МФЦК) визначали шляхом висіву вмісту лунок планшети з розведеннями на відповідні щільні поживні середовища (для бактерій – м'ясо-пептонний агар, для дріжджоподібних грибів – щільне середовище Сабуро). За результатами росту на відповідних середовищах встановлювали мінімальну бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію дослідних сполук.

Усі досліді супроводжувались відповідними контролями (контролем середовища на стерильність, контролем росту культури в середовищі без сполуки, контролем росту культури в середовищі з розчинником/ДМСО/), а з метою отримання достовірних результатів експерименти проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

Висновки

Розроблено зручний метод синтезу 5-сульфур-функціоналізованих похідних (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонів, який базується на взаємодії [5-(йодометил)тіазолідин-2-іліден]піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріонів із тіоціанатом (тіоацетатом, бутилксантогенатом) калію. Встановлено, що 5-сульфуруфункціоналізований тіазолідин **2e** володіє вираженою антистафілококовою активністю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- Ernst, B. J. The Physicochemical and Pharmacokinetic Relationships of Barbiturates – From the Past to the Future / B. J. Ernst, G. F. Clark, O. Grundmann // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21, Issue 25. – P. 3681–3691. doi: 10.2174/1381612821666150331131009
- Fischer, E. Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln / E. Fischer, J. von Mering // *Therapie der Gegenwart.* – 1903. – Vol. 44. – P. 97–101.
- Design, synthesis, and discovery of 5-((1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl) methylene)pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triones and related derivatives as novel inhibitors of mPGES-1 / K. Ding, Z. Zhou, S. Zhou et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 28, Issue 5. – P. 858–862. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.02.011
- Design and synthesis of novel Y-shaped barbituric acid derivatives as PPAR γ activators / V. A. Dixit, P. C. Rathi, S. Bhagat et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 108. – P. 423–435. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.030
- 1-Benzyl-2-methyl-3-indolylmethylene barbituric acid derivatives: Anti-cancer agents that target nucleophosmin 1 (NPM1) / N. R. Penthal, A. Ketkar, K. R. Sekhar et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, Issue 22. – P. 7226–7233. doi: 10.1016/j.bmc.2015.10.019
- Anti-inflammatory effects of novel barbituric acid derivatives in T lymphocytes / C. Xu, A. R. Wyman, M. A. Alaamery et al. // *Int. Immunopharmacol.* – 2016. – Vol. 38. – P. 223–232. doi: 10.1016/j.intimp.2016.06.004
- Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review / A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, Issue 11. – P. 3378–3395. doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.069
- 4-Thiazolidinones : The advances continue... / A. C. Tripathi, S. J. Gupta, G. N. Fatima et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 72. – P. 52–77. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.11.017
- Etozoline and vascular spasm / P. Belluco, R. M. Gaion, I. Maragno, P. Dorigo // *Pharmacol. Res.* – 1990. – Vol. 22. – P. 123–124. doi: 10.1016/S1043-6618(09)80059-5
- Salem, M. A. Synthesis of New Thiazole, Bithiazolidinone and Pyrano[2,3-*d*]thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents / M. A. Salem // *Croat. Chem. Acta.* – 2017. – Vol. 90, Issue 1. – P. 7–15. doi: 10.5562/cca2955
- Hanna, M. M. Facile Synthesis and Quantitative Structure – Activity Relationship Study of Antitumor Active 2-(4-Oxo-thiazolidin-2-ylidene)-3-oxo-propionitrile / M. M. Hanna, R. F. George // *Chem. Pharm. Bull.* – 2013. Vol. 44, Issue 7. doi: 10.1002/chin.201307111
- Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents / M. H. M. Helal, M. A. Salem, M. S. A. El-Gaby, M. Aljahdali // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 65. – P. 517–526. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.04.005
- The use of OB-104 to treat inflammation. Pat. WO9310789 / Chiou G. – declared: 03.12.1991 ; published: 10.06.1993.
- Fischer, W. Anticonvulsant and sodium channel blocking effects of ralitoline in different screening models / W. Fischer, R. Bodewei, G. Satzinger // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 1992. – Vol. 346, Issue 4. – P. 442–452. doi: 10.1007/bf00171088
- Catalyst-free and selective synthesis of 2-aminothiophenes and 2-amino-4,5-dihydrothiophenes from 4-thiazolidinones in water / F. Zeng, P. Liu, X. Shao et al. // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6, Issue 64. – P. 59808–59815. doi: 10.1039/C6RA11151C
- Discovery of a benzimidazole series of ADAMTS-5 (aggrecanase-2) inhibitors by scaffold hopping / S. Sogame, Y. Suenaga, M. Atobe et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 71. – P. 250–258. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.10.075
- A series of thiazole derivatives bearing thiazolidin-4-one as non-competitive ADAMTS-5 (Aggrecanase-2) inhibitors / M. Atobe, N. Maekawara, N. Ishiguro et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, Issue 7. – P. 2106–2110. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.01.121
- Thiazolidinones and the use thereof as polo-like kinase inhibitors. Pat. US2006079503 / Schwede W., Schulze V., Buchmann B., Briem H., Sie-meister G., Boemer U., Parczyk K. – declared: 29.04.2003 ; published: 13.04.2006.
- Oxa(thia)zolidine compounds, process for preparation thereof and anti-inflammatory agents. Pat. EP1410822 / Takagi M. – declared: 25.06.2001 ; published: 21.04.2004.
- Polymerizable compound, polymer, ink composition, printed articles and inkjet recording method. Pat. US20080241416 / Shimohara N., Nagase H., Tsujihata S. – declared : 20.03.2008 ; published : 02.10.2008.
- Ink composition, ink jet recording, method, printed material method of producing planographic printing plate, and planographic printing plate. Pat. US2006182937 / Tschimura T. – declared: 22.12.2005 ; published: 17.08.2006.
- Heterocyclic compound, ultraviolet absorbent and composition containing the same. Pat. US 20100210762 / Hanaki N., Motoki M., Yawata T. – declared: 15.08.2008 ; published: 19.08.2010.
- Compound for photoresist, photoresist liquid, and etching method using the same. Pat. US20100104985 / Watanabe T. – declared: 05.03.2008 ; published: 29.04.2010.

24. Optical recording materials writable using blue lasers. Pat. US 20070172624 / Wolleb H., Wolleb A., Bienewald F., Schmidhalter B., Budry J. L., Spahni H. – declared: 16.02.2005 ; published: 26.07.2007.
25. 5-Функціоналізовані (1,3-тіазолідин-2-іліден)піримідин-2,4,6-тріони / М. Б. Літвінчук, А. В. Бентя, Н. Ю. Сливка, М. В. Вовк // Укр. хім. журн. – 2017. – Вип. 83, № 10. – С. 90–99.
26. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів : метод. вказівки 9.9.5–143–2007. – К. : МОЗ України, 2007. – 63 с.

References

1. Ernst, B., Clark, G., Grundmann, O. (2015). The Physicochemical and Pharmacokinetic Relationships of Barbiturates – From the Past to the Future. *Current Pharmaceutical Design*, 21 (25), 3681–3691. doi: 10.2174/1381612821666150331131009
2. Fischer, E., von Mering, J. (1903). Ueber eine neue Klasse von Schlafmitteln. *Therapie der Gegenwart*, 44, 97–101.
3. Ding, K., Zhou, Z., Zhou, S., Yuan, Y., Kim, K., Zhang, T., Zhan, C.-G. (2018). Design, synthesis, and discovery of 5-((1,3-diphenyl-1 H -pyrazol-4-yl)methylene)pyrimidine-2,4,6(1 H ,3 H ,5 H)-triones and related derivatives as novel inhibitors of mPGES-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(5), 858–862. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.02.011
4. Dixit, V. A., Rathi, P. C., Bhagat, S., Gohlke, H., Petersen, R. K., Kristiansen, K., Chakraborti, A. K., Bharatam, P. V. (2016). Design and synthesis of novel Y-shaped barbituric acid derivatives as PPAR γ activators. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 423–435. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.030
5. Penthala, N. R., Ketkar, A., Sekhar, K. R., Freeman, M. L., Eoff, R. L., Balusu, R., Crooks, P. A. (2015). 1-Benzyl-2-methyl-3-indolylmethylene barbituric acid derivatives: Anti-cancer agents that target nucleophosmin 1 (NPM1). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23 (22), 7226–7233. doi: 10.1016/j.bmc.2015.10.019
6. Xu, C., Wyman, A. R., Alaamery, M. A., Argueta, S. A., Ivey, F. D., Meyers, J. A., Lerner, A., Burdo, T. H., Connolly, T., Hoffman, C. S., Chiles, T. C. (2016). Anti-inflammatory effects of novel barbituric acid derivatives in T lymphocytes. *International Immunopharmacology*, 38, 223–232. doi: 10.1016/j.intimp.2016.06.004
7. Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K., Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorg Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20 (11), 3378–3395. doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.069
8. Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A., Saraf, S.K. (2014). 4-Thiazolidinones: The advances continue... *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 52–77. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.11.017
9. Belluco, P., Gaion, R. M., Maragno, I., Dorigo, P. (1990). Etizoline and vascular spasm. *Pharmacological Research*, 22,123–124. doi: 10.1016/S1043-6618(09)80059-5
10. Salem, M. A. (2017). Synthesis of New Thiazole, Bithiazolidinone and Pyrano[2,3-d]thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Croatica Chemica Acta*, 90 (1), 7–15. doi: 10.5562/cca2955
11. Hanna, M. M., George, R. F. (2013). ChemInform Abstract: Facile Synthesis and Quantitative Structure–Activity Relationship Study of Antitumor Active 2-(4-Oxo-thiazolidin-2-ylidene)-3-oxo-propionitriles. *ChemInform*, 44 (7). doi: 10.1002/chin.201307111
12. Helal, M. H. M., Salem, M. A., El-Gaby, M. S. A., Aljahdali, M. (2013). Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65, 517–526. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.04.005
13. Chiou, G. (1993). *The use of OB-104 to treat inflammation*. Pat. WO9310789; declared 03.12.1991; published 10.06.1993.
14. Fischer, W., Bodewei, R., Satzinger, G. (1992). Anticonvulsant and sodium channel blocking effects of ralitoline in different screening models. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacology*, 346 (4), 442–452. doi: 10.1007/bf00171088
15. Zeng, F., Liu, P., Shao, X., Liab, Z., Xu, X. (2016). Catalyst-free and selective synthesis of 2-aminothiophenes and 2-amino-4,5-dihydrothiophenes from 4-thiazolidinones in water. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6 (64), 59808–59815. doi: 10.1039/C6RA11151C
16. Sogame, S., Suenaga, Y., Atobe, M., Kawanishi, M., Tanaka, E., Miyoshi, S. (2014). Discovery of a benzimidazole series of ADAMTS-5 (aggrecanase-2) inhibitors by scaffold hopping. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71, 250–258. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.10.075
17. Atobe, M., Maekawara, N., Ishiguro, N., Sogame, S., Suenaga, Y., Kawanishi, M., Suzuki, H., Jinno, N., Tanaka, E., Miyoshi, S. (2013). A series of thiazole derivatives bearing thiazolidin-4-one as non-competitive ADAMTS-5 (Aggrecanase-2) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (7), 2106–2110. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.01.121
18. Schwede, W., Schulze, V., Buchmann, B., Briem, H., Siemeister, G., Boemer, U., Parczyk, K. (2006). *Thiazolidinones and the use thereof as polo-like kinase inhibitors*. Pat. US2006079503; declared 29.04.2003; published 13.04.2006.
19. Takagi, M. (2004). *Oxa(thiazolidine compounds, process for preparation thereof and anti-inflammatory agents*. Pat. EP1410822; declared: 25.06.2001; published: 21.04.2004.
20. Shimohara, N., Nagase, H., Tsujihata, S. (2008). *Polymerizable compound, polymer, ink composition, printed articles and inkjet recording method*. Pat. US20080241416; declared: 20.03.2008; published: 02.10.2008.
21. Tsuchimura, T. (2006). *Ink composition, ink jet recording, method, printed material method of producing planographic printing plate, and planographic printing plate*. Pat. US2006182937; declared: 22.12.2005; published: 17.08.2006.
22. Hanaki, N., Motoki, M., Yawata, T. (2010). *Heterocyclic compound, ultraviolet absorbent and composition containing the same*: Pat. US 20100210762; declared: 15.08.2008; published: 19.08.2010.
23. Watanabe, T. (2010). *Compound for photoresist, photoresist liquid, and etching method using the same*. Pat. US20100104985; declared: 05.03.2008; published: 29.04.2010.
24. Wolleb, H., Wolleb, A., Bienewald, F., Schmidhalter, B., Budry, J. L., Spahni, H. (2007). *Optical recording materials writable using blue lasers*. Pat. US 20070172624; declared: 16.02.2005; published: 26.07.2007.
25. Litvinchuk, M. B., Benti, A. V., Slyvka, N. Yu., Vovk, M. V. (2017). *Ukrainskyi Khimichnyi Zhurnal*, 83 (10), 90–99.
26. Metodichni vkazivky 9.9.5–143–2007 (2007). *Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ*. Kyiv: MOZ Ukrainy, 63.

Надійшла до редакції 25.06.2018 р.