

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИВІРУСНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛОНІВ З ПІРАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

Д.Я.Гаврилюк, Б.С.Зіменковський, О.М.Василенко*, Р.Б.Лесик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів-10, вул. Пекарська 69. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

* Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Ключові слова: синтез; тіазолони; реакція Кньюенагеля; [2+3]-циклоконденсація; антивірусна активність

При взаємодії 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразолу та 4-тіоксо-2-тіазолідону синтезовано 4-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-он як вихідний реагент для одержання серії нових 5-іліденопохідних в умовах реакції Кньюенагеля з різними ароматичними альдегідами. У результаті реакції [2+3]-циклоконденсації 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміду з монохлороцтовою кислотою і відповідними ароматичними альдегідами або ізатином, арилмалеїнідами чи β-ароїлакриловими кислотами синтезовано 5-заміщені похідні 2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-ону. Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ¹H і ¹³C ЯМР. Скринінг протівірусної активності дозволив ідентифікувати "сполуку-хіт" 2-[2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксотіазол-5-іл]-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід з високою активністю по відношенню до вірусу Tacaribe.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTIVIRAL ACTIVITY OF THIAZOLONE DERIVATIVES WITH PYRAZOLINE MOIETY IN MOLECULES

D.Ya.Gavrylyuk, B.S.Zimenkovsky, O.M.Vasylenko, R.B. Lesyk

Following reaction of 5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole and 4-thioxo-2-thiazolidone 4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl]-5H-thiazol-2-one was synthesized as starting compound for obtaining of new 5-ylidenederivatives in Knoevenagel condensation with aromatic aldehydes. It has been shown that [2+3]-cyclization of 3-phenyl-5-aryl-1-thiocarbonyl-2-pyrazoline with chloroacetic acid and appropriate aromatic aldehydes or izatine, maleic acid derivatives or aroylacrylic acids yield new derivatives of 2-[5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl]-thiazol-4-one. Structure of synthesized compounds was confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectra. Antiviral activity screening allowed us to identify "hit-compound" 2-[2-(5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-oxothiazol-5-yl]-N-(methoxyphenyl)-acetamide with pronounced antiviral activity against Tacaribe virus.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛОНОВ С ПИРАЗОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В МОЛЕКУЛАХ

Д.Я.Гаврилюк, Б.С.Зіменковський, О.М.Василенко, Р.Б.Лесик

Взаимодействием 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразола и 4-тіоксо-2-тіазолідона синтезирован 4-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-он как исходное соединение для получения серии новых 5-илиденопроизводных в условиях реакции Кневенагеля с различными ароматическими альдегидами. В результате реакции [2+3]-циклоконденсации 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміда с монохлоруксусной кислотой, арилмалеинимидами или β-ароїлакриловыми кислотами синтезированы 5-замещенные производные 2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-она. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ¹H и ¹³C ЯМР. Скрининг протівірусної активності позволил идентифицировать "соединение-хит" 2-[2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксотіазол-5-іл]-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід с высокой активностью по отношению к вирусу Tacaribe.

Гетероциклічні сполуки з піразоліновим фрагментом у молекулах є відомою групою біологічно активних сполук, для яких характерна анальгетич-

на, протизапальна, антидепресантна, антиконвульсантна [6-9, 16] та інші види активності. Останнім часом у науковій літературі з'явилися дані про

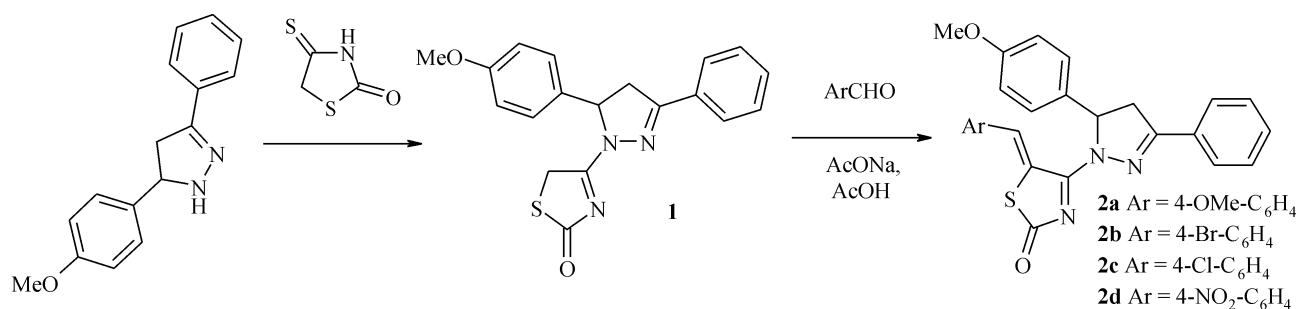


Схема 1

антимікробний, протигрибковий, протитуберкульозний та противірусний ефект гетерилзаміщених піразолінів [10-15].

Наші попередні дослідження показали, що поєднання піразолінового та тiazолідинового фрагментів в одній молекулі дозволяє досягти суттєвого рівня протипухлинної, антимікробної та протитуберкульозної активності [1-4]. Продовжуючи розвиток тематики неконденсованих піразолінзаміщених тiazолонів як біологічно активних сполук, ми одержали нові похідні та вивчили їх противірусну активність, результати якої наведені в даній статті. Метою зазначеної роботи став синтез нових 5-заміщених 4(2)-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2(4)-онів для фармакологічного скринінгу на противірусну активність.

Для синтезу нових піразолінзаміщених тiazолонів як вихідний реагент ми обрали 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразол, одержаний

за відомими методиками [4, 6]. При взаємодії останнього з 4-тіоксо-2-тіазолідоном синтезовано 4-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-он **1**, який є метиленактивною сполукою і використаний для синтезу серії 5-ариліденопохідних **2** і в умовах реакції Кнью-венегеля з ароматичними альдегідами (схема 1).

Для синтезу 2-піразолінзаміщених 4-тіазолонів (схема 2), ізомерних до наведених вище сполук, за відомим методом [15, 16] одержано 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамід **3**, який при взаємодії з монохлороцтовою кислотою утворює 2-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-он **4**, а в умовах однореакторної (“one-pot”) реакції з монохлороцтовою кислотою та ароматичними альдегідами чи ізатином — відповідні 5-іліденопохідні **5,6**. Крім того, для одержання сполуки **4** використано зустрічний метод синтезу, який ґрунтується на взаємодії 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону [17]

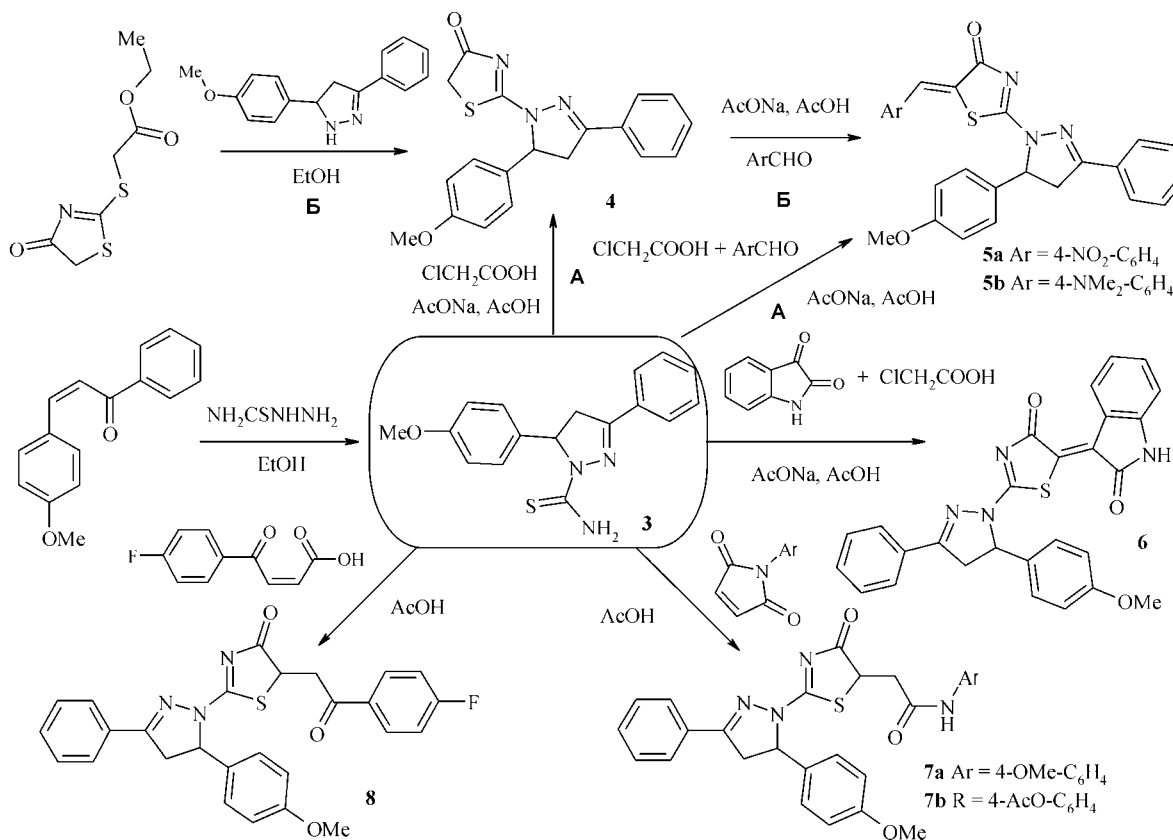


Схема 2

з відповідним 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-2-піразоліном. Також при взаємодії **4** з ароматичними альдегідами в умовах реакції Кньюенагеля зустрічно одержані 5-ариліденпохідні **5**. Слід відзначити, що даний метод немає переваг у порівнянні з попереднім, оскільки виходи реакцій становлять 60-70% в обох випадках. Карботіоамід **3** при [2+3]-циклоконденсації з арилмалеїнімідами та β-ароїл-акриловими кислотами утворює 2-піразолінзаміщені 4-тіазолони **7,8**.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ^1H та ^{13}C ЯМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. У спектрах ПМР піразолінзаміщених тіазолонів спостерігаємо характерний субспектр піразолінового кільця з АМХ-системою фрагменту CH_2CH , кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів. Протони метиленової групи тіазолідинового циклу в сполуці **1** проявляються у вигляді двох дублетів при 4.62 м.ч. та 4.75 м.ч., а в сполуці **4** — у вигляді синглету при 3.84 м.ч. Варто відзначити, що сигнал метиліденового протону сполук **2a-2d**, **5a-5b** суттєво зміщений у слабке магнітне поле (~9.0 м.ч. для **2a-2d** та ~7.7 м.ч. для **5a-5b**), що свідчить про Z-конфігурацію [5] 5-ариліденпохідних піразолінзаміщених тіазолонів. Спектри сполук **7** та **8** характерні наявністю субспектрів двох груп CH_2CH та синглету амідної групи в області 9.9 м.ч. (**7a**).

Противірусна активність синтезованих сполук вивчалась методом високоефективного біологічного скринінгу в рамках міжнародної наукової програми AACF (Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб (Бетезда, Меріленд, США) [21].

Дослідження противірусної активності проводилось з використанням стандартних методик [21] на коронавірус SARS [18], віруси грипу (FluA та FluB), віруси групи біологічної зброї [19] — віруси денге (Dengue, тропічної лихоманки), жовтої лихоманки, Такарібе (Tasaripe), Пічінде, Західного Нілу (флавівірус WNV) [20], вірус Венесуельського кінського енцефаліту (VEE), а також віруси коров'ячої віспи (Vaccinia, Cowpox). Досліджувані речовини (табл.) не показали суттєвої активності проти вірусів групи біологічної зброї (крім сполуки **7a**), проте необхідно відзначити помірну групову ефективність сполук стосовно вірусів грипу (SI ~ 1,1÷3,2) та коронавірусу SARS (SI ~ 1,0÷7,3). Зокрема, сполуки **2b** та **2c** проявили ефект на штамі Urbani (SARS), причому при EC_{50} (**2b**) = 7,7 мкг/мл та EC_{50} (**2c**) = 3,1 мкг/мл, відповідно, та задовільних токсикометричних параметрах (CC_{50} (**2b**) = 28 мкг/мл, CC_{50} (**2c**) = 23 мкг/мл) спостерігається перспективне для оптимізації значення індексів селективності (SI = 3,6 та 7,3 відповідно). Сполука **6** проявила помірну активність стосовно вірусу коров'ячої віспи на штамах Vaccinia (SI > 2,4) та Cowpox (SI > 4,1). Особливо варто відзначити противірусну активність сполуки **7a**, яка на фоні

слабкої активності на штамах вірусів грипу (SI ~ 2,2 ÷ 3,0) та коронавірусу (SI = 1) характерна високим ефектом (SI = 130) стосовно штаму TRVL 11573 вірусу Такарібе (Tasaripe). За результатами досліджень проведено повторне тестування VYR-методом (virus yield reduction) [21], яке підтвердило високу активність сполуки **7a** (SI = 15) на штамі TRVL 11573 вірусу Такарібе (Tasaripe) при помірній активності стосовно вірусу Пічінде (SI = 2).

Експериментальна хімічна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі “Varian Mercury VX-200”, розчинник DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуванню (±0,3%). 5-Арил-3-феніл-2-піразолін [4, 6], 3-феніл-5-арил-1-тіокарбамоїл-2-піразолін [15, 16], 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-он [17] синтезовані за методами, описаними раніше.

4-(5-(4-Метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-он (1). Суміш 0,02 Моль 4-тіоксо-2-тіазолідону та 0,02 Моль 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-2-піразоліну в 150 мл етанолу нагрівають протягом 1 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА — етанол (1:1).

Вихід — 62%. Т.пл. — 237-238°C. Знайдено, %: S — 8.93, N — 11.79. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: S — 9.12, N — 11.96. ЯМР ^1H , δ, м.ч.: 3.35дд (1H, CH_2CH , J = 18.3, 3.9 Гц), 3.73с (3H, CH_3), 4.07дд (1H, CH_2CH , J = 18.3, 11.1 Гц), 4.62 д, 4.75д (2H, CH_2 , J = 18.1 Гц), 5.68дд (1H, CH_2CH , J = 11.1, 3.9 Гц), 6.87д, 7.17д (4H, C_6H_4 , J = 8.7 Гц), 7.53-7.46м, 7.85д (5H, C_6H_5). ЯМР ^{13}C , δ, м.ч.: 184.2 (C=O), 175.5 (C=N, тіаз.), 161.3 (C=N, піраз.), 159.5 (C-OH), 132.9, 132.1, 130.7, 129.6, 128.1, 127.8, 114.8, 63.5 (CHCH_2), 55.8 (OCH_3), 43.7 (CHCH_2), 38.6 (CH_2 , тіаз.).

5-(4-R-фенілметиліден)-4-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-он (2a-2d). Суміш 0,005 Моль 4-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-ону (**1**), 0,005 Моль безводного ацетату натрію та 0,0055 Моль відповідного альдегіду в 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 3 год у колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 2a. Вихід — 72%. Т.пл. — >220°C. Знайдено, %: S — 7.02, N — 9.19. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: S — 6.83, N — 8.95.

Сполука 2b. Вихід — 62%. Т.пл. — >220°. Знайдено, %: S — 6.32, N — 7.89. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: S — 6.18, N — 8.11.

Сполука 2c. Вихід — 66%. Т.пл. — 231-232°C. Знайдено, %: S — 6.93, N — 9.09. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: S — 6.76, N — 8.87. ЯМР ^1H , δ,

Таблиця

Противірусна активність синтезованих сполук за програмою AACF*

Сполука	Метод	Тип вірусу	Штам	Лінія клітин	EC ₅₀ , мкг/мл	CC ₅₀ , мкг/мл	SI
1	Neutral Red	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	MDCK	39	>100	>2,6
	Neutral Red	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	MDCK	31	>100	>3,2
2a	Visual	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	13	63	4,9
	Neutral Red	VEE	TC-83	Vero	46	>100	>2,2
	Neutral Red	Flu B	Malaysia/2506/2004	MDCK	27	>100	>3,7
	Neutral Red	SARS	Urbani	Vero 76	26	>100	>3,8
2b	Neutral Red	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	29	33	1,1
	Neutral Red	VEE	TC-83	Vero	6,8	13	1,9
	Neutral Red	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	MDCK	30	31	1,1
	Neutral Red	SARS	Urbani	Vero 76	7,7	28	3,6
2c	Visual	Rift Valley Fever	MP-12	Vero 76	4,9	12	2,4
	Neutral Red	SARS	Urbani	Vero 76	3,1	23	7,3
2d	Neutral Red	Flu B	Malaysia/2506/2004	MDCK	25	28	1,1
	Neutral Red	VEE	TC-83	Vero	99	31	3,1
	Neutral Red	Yellow Fever	17D	Vero	32	>100	>3,1
4	Visual	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	27	46	1,7
	Neutral Red	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	MDCK	32	>100	>3,2
	Neutral Red	Flu B	Malaysia/2506/2004	MDCK	39	>100	>2,5
5a	Visual	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	32	52	1,6
	Neutral Red	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	MDCK	74	>100	>1,4
	Neutral Red	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	MDCK	40	>100	>2,5
	Neutral Red	Flu B	Malaysia/2506/2004	MDCK	33	>100	>3,1
	Neutral Red	SARS	Urbani	Vero 76	75	>100	>1,3
6	CPE	Cowpox	HFF Cells	-	124	>300	>2,4
	CPE	Vaccinia	HFF Cells	-	73,3	>300	>4,1
7a	Neutral Red	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	MDCK	35	>100	>2,9
	Neutral Red	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	MDCK	33	>100	>3
	Neutral Red	Flu B	Malaysia/2506/2004	MDCK	45	>100	>2,2
	Neutral Red	SARS	Urbani	Vero 76	49	49	1
	Neutral Red	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	0,71	89	130
	Visual	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	0,86	28	32
	Neutral Red	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	1,5	41	28
	Visual	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	0,9	37	19
	Virus Yield	Tacaribe	TRVL 11573	Vero 76	2,29	34	15
	Virus Yield	Pichinde	An 4763	Vero	10	18	2
8	Neutral Red	Flu A (H3N2)	Wisconsin/67/2005	MDCK	37	>100	>2,7
	Neutral Red	Flu A (H5N1)	Vietnam/1203/2004H	MDCK	77	>100	>1,3
	Neutral Red	Flu B	Malaysia/2506/2004	MDCK	28	>100	>3,6
	Neutral Red	SARS	Urbani	Vero 76	32	53	1,7

* в таблиці наведені результати противірусної активності на штаммах, для яких індекс селективності SI \geq 1

м.ч.: 3.35дд (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, J = 18.2, 3.1 Гц), 3.88с (3H, CH₃), 4.01дд (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, J = 18.6, 10.8 Гц), 5.92дд (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, J = 10.8, 3.1 Гц), 6.90д, 7.20д (4H, C₆H₄, J = 8.6 Гц), 7.50-7.58м, 7.60д (J = 8.6 Гц), 7.72д (J = 8.6 Гц), 7.96д (9H, C₆H₄, C₆H₅), 9.03с (1H, CH). ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: δ 176.4 (C=O), 166.6 (C=N, тiaz.), 164.1 (C=N, піраз.), 159.4 (C-OH), 136.2, 135.4, 134.6, 133.1, 132.5, 130.6, 130.0, 129.9,

128.5, 127.8, 114.9, 66.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (O-CH₃), 41.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

Сполука 2d. Вихід — 68%. Т.пл. — 239-240°C. Знайдено, %: S — 6.83, N — 11.29. C₂₆H₂₀N₄O₄S. Вирахувано, %: S — 6.62, N — 11.56. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.34дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.4, 3.5 Гц), 3.74с (3H, CH₃), 4.03дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.4, 11.0 Гц), 5.94дд (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 11.0, 3.5 Гц), 6.89д, 7.23д (4H, C₆H₄, J = 8.7 Гц), 7.54-7.58м, 7.93д (J = 8.8 Гц), 7.95д, 8.34д (J = 8.8 Гц) (9H, C₆H₄, C₆H₅), 9.10с (1H, CH). ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 175.9 (C=O), 166.4 (C=N, тiaz.), 164.7 (C=N, піраз.), 159.5 (C-O), 147.9, 142.1, 134.9, 133.6, 132.9, 132.7, 131.7, 130.4, 129.8, 128.6, 127.9, 124.7, 114.9, 66.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (O-CH₃), 41.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

2-(5-(4-Метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-он (4).

Метод А. Суміш 0,01 Моль 3-феніл-5-арил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну (3), 0,01 Моль монохлороцтової кислоти та 0,01 Моль ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА — етанол (1:1).

Метод Б. Суміш 0,02 Моль 2-карбетоксиметилтіотіазолідону-4 та 0,02 Моль 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-2-піразоліну в 150 мл етанолу нагрівають протягом 1 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА — етанол (1:1).

Виходи — 61% (метод А), 72% (метод Б). Т.пл. — 135-137°C. Знайдено, %: S — 9.31, N — 12.11. C₁₉H₁₇N₃O₂S. Вирахувано, %: S — 9.12, N — 11.96. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.36дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.3, 3.8 Гц), 3.73с (3H, CH₃), 3.84с (2H, CH₂), 4.06дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.3, 11.3 Гц), 5.72дд (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 11.3, 3.8 Гц), 6.87д, 7.15д (4H, C₆H₄, J = 8.7 Гц), 7.48-7.53м, 7.83д (5H, C₆H₅). ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 187.5 (C=O), 177.9 (C=N, тiaz.), 161.2 (C=N, піраз.), 159.4 (C-OH), 133.1, 132.2, 130.5, 129.7, 128.0, 127.8, 114.9, 63.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (O-CH₃), 44.0 ($\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 40.4 (CH₂).

5-Ліден-2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-он (5a-b, 6).

Метод А. Суміш 0,005 Моль 3-феніл-5-арил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну (3), 0,005 Моль монохлороцтової кислоти, 0,005 Моль ароматичного альдегіду чи ізатину та 0,005 Моль ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

Метод Б. Суміш 0,005 Моль 2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-ону (4), 0,005 Моль ароматичного альдегіду та 0,005 Моль ацетату натрію в 10 мл оцто-

вої кислоти кип'яють протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 5a. Виходи — 69% (метод А), 73% (метод Б). Т.пл. — 293-294°C. Знайдено, %: S — 6.45, N — 11.71. C₂₆H₂₀N₄O₄S. Вирахувано, %: S — 6.62, N — 11.56. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.40дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.3, 3.7 Гц), 3.71с (3H, CH₃), 4.17дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.3, 11.1 Гц), 5.88дд (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 11.1, 3.7 Гц), 6.92д, 7.22д (4H, C₆H₄, J = 8.6 Гц), 7.52-7.59м (3H, аром.), 7.75с (1H, CH), 7.96д, 8.35д (6H, аром.). ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 179.3 (C=O), 170.5 (C=N, тiaz.), 162.9 (C=N, піраз.), 159.7 (C-OH), 147.8, 140.9, 132.9, 132.6, 132.5, 131.3, 130.1, 129.7, 128.9, 128.2, 128.1, 124.9, 114.9, 64.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (O-CH₃), 44.2 ($\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

Сполука 5b. Виходи — 65% (метод А), 59% (метод Б). Т.пл. — 258-259°C. Знайдено, %: S — 6.82, N — 11.39. C₂₈H₂₆N₄O₂S. Вирахувано, %: S — 6.64, N — 11.61. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.00с (6H, 2*CH₃), 3.45дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.4, 4.0 Гц), 3.71с (3H, CH₃), 4.12дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.4, 11.2 Гц), 5.81дд (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 11.2, 4.0 Гц), 6.82д (2H, аром.), 6.91д, 7.19д (4H, C₆H₄, J = 8.6 Гц), 7.42-7.55м (5H, аром.), 7.56с (1H, CH), 7.88д (2H, аром.). ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 187.5 (C=O), 177.9 (C=N, тiaz.), 161.2 (C=N, піраз.), 159.5 (C-OH), 152.1 (4-NMe₂), 133.1, 132.7, 132.2, 130.5, 129.7, 127.9, 127.8, 114.9, 112.7, 63.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 55.8 (O-CH₃), 44.0 ($\text{C}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

Сполука 6. Вихід — 72%. Т.пл. — >220°C. Знайдено, %: S — 6.88, N — 11.82. C₂₇H₂₀N₄O₃S. Вирахувано, %: S — 6.67, N — 11.66. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.41дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.2, 3.9 Гц), 3.73с (3H, CH₃), 4.14дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 18.2, 11.3 Гц), 5.89дд (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, J = 11.3, 3.9 Гц), 6.87д (J = 8.4 Гц), 6.97т, 7.22д (J = 8.4 Гц), 7.78д, 7.49-7.53м, 7.92д, 8.92д (13H, C₆H₄, C₆H₅, C₆H₄).

Загальна методика синтезу 2-[2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксотіазол-5-іл]-N-арилацетамідів (7a-7b) та 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-5-(2-оксо-2-(4-фторфеніл)етил)тіазол-4-ону (8). Суміш 0,005 Моль 3-феніл-5-арил-1-тіокарбамоїл-2-піразоліну (3) та 0,005 Моль відповідного арилмалеїніміду чи β-ароїлакрилової кислоти в 10 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 1 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром і перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

Сполука 7a. Вихід — 65%. Т.пл. — >220°C. Знайдено, %: S — 6.02, N — 10.67. C₂₈H₂₆N₄O₄S. Вирахувано, %: S — 6.23, N — 10.89. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.58дд (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ (тiaz.), J = 16.4, 4.0 Гц), 3.19дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ (тiaz.), J = 16.4, 7.8 Гц), 3.36дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ (піраз.), J = 18.4, 3.6 Гц), 3.73с (3H, CH₃), 3.75с (3H, CH₃), 4.14дд (1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}$ (піраз.),

$J = 18.4, 11.2$ Hz), 4.29дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 7.8, 4.0$ Гц), 5.75дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 11.2, 3.6$ Гц), 6.80д, 6.88д ($J = 8.4$ Гц), 7.17д ($J = 8.4$ Гц), 7.46-7.51м, 7.83д (13H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4$), 9.87с (1H, NH).

Сполука 7b. Вихід — 72%. Т.пл. — $>220^\circ\text{C}$. Знайдено, %: S — 6.12, N — 10.59. $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вирахувано, %: S — 5.91, N — 10.33. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.23с (3H, COCH_3), 2.67дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 16.4, 3.5$ Гц), 3.24дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 16.4, 11.4$ Гц), 3.33дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 18.3, 3.6$ Гц), 3.72с (3H, CH_3), 4.09дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 18.3, 11.1$ Гц), 4.36дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 11.4, 3.5$ Гц), 5.75дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 11.1, 3.6$ Гц), 6.90 ($J = 8.7$ Гц), 7.05д, 7.15д ($J = 8.7$ Гц), 7.44-7.59м, 7.82д (13H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4$), 10.21с (1H, NH).

Сполука 8. Вихід — 63%. Т.пл. — $121-122^\circ\text{C}$. Знайдено, %: S — 6.75, N — 8.39. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, % S: — 6.58, N — 8.62. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.32дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 16.4, 4.0$ Гц), 3.39дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 18.8, 3.2$ Гц), 3.75с, (3H, CH_3), 3.90дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 16.4, 11.2$ Гц), 4.09дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 18.8, 11.2$ Гц), 4.32дд (1H, CH_2CH (тіаз.), $J = 11.2, 4.0$ Гц), 5.77дд (1H, CH_2CH (піраз.), $J = 11.2,$

3.2 Гц), 6.86 д, 7.18д, 7.26г, 7.47-7.49м, 7.82д, 8.07-8.09м (13H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_4$).

Висновки

1. Одержано 4-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-ону, який є метиленактивною сполукою, що дозволило в умовах реакції Кньовенагеля синтезувати ряд його 5-ариліденпохідних.

2. Запропоновано метод синтезу 5-заміщених 2-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідро-1H-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-4-онів, який ґрунтується на реакції [2+3]-циклоконденсації 5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміду з монохлороцтовою кислотою, арилмалеїнімідами та β -ароїлакриловими кислотами. Ряд сполук одержано зустрічним синтезом на основі 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону як вихідного реагенту.

3. Скринінг противірусної активності та емпіричний аналіз кореляції “структура — дія” дозволив ідентифікувати 2-[2-(5-(4-метоксифеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксотіазол-5-іл]-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід (7a) як “структуру-хіт” для спрямованого пошуку потенційних противірусних агентів.

Література

1. Гаврилюк Д.Я. Синтез, перетворення та біологічна активність нових спіранових та неконденсованих біциклічних похідних на основі 4-тіазолідонів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Львів, 2007. — 20 с.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 106 с.
3. Зіменковський Б.С., Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б. та ін. // Фармац. журн. — 2006. — №6. — С. 41-48.
4. Гаврилюк Д.Я., Лесик Р.Б., Матійчук В.С., Обушак М.Д. // ЖОФХ. — 2006. — Т. 4, вип. 1 (13). — С. 42-47.
5. Попов-Пергал К., Чекович Ж., Пергал М. // ЖОХ. — 1994. — Т. 61, №9. — С. 2112-2116.
6. Erhan Palaska, Mutlu Aytemira, I. Tayfun Uzbayb et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 36. — P. 539-543.
7. Kedar R.M., Vidhale N.N., Chincholkar M.M. // Orient. J. Chem. — 1997. — Vol. 13. — P. 143-151.
8. Singh A., Rathod S., Berad B.N. et al. // Orient. J. Chem. — 2000. — Vol. 16. — P. 315-322.
9. Daniele Zampieri, Maria Grazia Mamolo, Erik Laurini et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2008. — Vol. 16. — P. 4516-4522.
10. Mamolo M.G., Zampieri D., Falagiani V. et al. // Arkivoc. — 2004. — Vol. V. — P. 231-250.
11. Zampieri D., Mamolo M.G., Vio L. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2007. — Vol. 15. — P. 7444-7458.
12. Mamolo M.G., Zampieri D., Falagiani V. et al. // Il Farmaco. — 2001. — Vol. 56. — P. 587-592.
13. Rakesh N. Minstry, Desal K.R. // Engl. J. of Chemistry. — 2005. — Vol. 2, №6. — P. 30-41.
14. Azarifar D., Shaebanzadeh M. // Molecules. — 2002. — Vol. 7. — P. 885-895.
15. Mohamed A. Ali, Mohammad Shahar Yar, Anees A. Siddiqui et al. // Acta Poloniae Pharm. — Drug Res. — 2007. — Vol. 63, №5. — P. 435-439.
16. Erhan Palaska, Firat Aydin, Gulberk Ucar, Dilek Erol // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. — 2008. — Vol. 341. — P. 209-215.
17. Lesyk R., Zimenkovsky B., Subtelna I. et al. // Acta Poloniae Pharm. — Drug Res. — 2003. — Vol. 6. — P. 457-466.
18. Severson W.E., Shindo N., Sosa M. et al. // J. of Biomolecular Screening. — 2007. — Vol. 12, №1. — P. 33-40.
19. Sidwell R.W., Huffman J.H. // Appl. Microbiol. — 1971. — Vol. 22, №5. — P. 797-801.
20. Morrey J.D., Smee D.F., Sidwell R.W., Tseng C. // Antiviral Res. — 1971. — Vol. 22, №5. — P. 107-116.
21. www.niaid-aacrf.org.

Надійшла до редакції 08.12.2008 р.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру Роберту Рейнольдсу та співробітникам Національного інституту інфекційних та алергічних хвороб Національного інституту здоров'я (Dr. Robert C. Reynolds, U. S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases) за проведене in vitro тестування противірусної активності синтезованих сполук за програмою AACF.