

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АЗОЛІТІОЦТОВИХ КИСЛОТ

В.О.Чорноус, А.О.Паламар, А.М.Грозав, М.В.Вовк*

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: alinagroza@gmail.com

*Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: азолітїооцтові кислоти; карбоксиметилтіольний фрагмент; синтез; біологічна активність

В огляді систематизовані літературні дані щодо методів синтезу азолів (імідазолів, оксазолів, тіазолів, піразолів, триазолів та тетразолів), функціоналізованих карбоксиметилтіольним фрагментом, а також проаналізовані результати вивчення біологічної активності даного класу сполук. Основними напрямками синтезу азолітїооцтових кислот та їх похідних на сьогодні є реакції азолів, що містять тіольну групу, із галогенооцтовими кислотами та їх похідними, нуклеофільне заміщення галогену в галогеноазолах при дії тїогліколевої кислоти. Окрім цього знайшли застосування приєднання тіолів до кратних зв'язків, активованих електроноакцепторними угрупуваннями, а також формування азольного циклу з гетерофункціональних систем, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти. Для отримання поліфункціональних похідних азолітїооцтових кислот іноді використовується варіант модифікації функціональних груп азолів із вже наявним фрагментом тіооцтової кислоти. Узагальнення літературних даних дає всі підстави стверджувати, що похідним азолітїооцтових кислот властива різнопланова біологічна дія. Зокрема, для них характерна антиоксидантна, гіпоглікемічна, протитуберкульозна, анальгетична, протівірусна, антимікробна та протигрибкова активність. Проаналізований матеріал засвідчує перспективність пошуку нових біоактивних речовин в ряду азолітїооцтових кислот.

THE SYNTHESIS AND THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF AZOLYLTHIOACETIC ACIDS

V.O.Chornous, A.O.Palamar, A.M.Grozav, M.V.Vovk

Key words: azolythioacetic acids; carboxymethyl thiol fragment; synthesis; biological activity

The review systematizes the published data concerning the methods of synthesis of azoles (imidazoles, oxazoles, thiazoles, pyrazoles, triazoles, and tetrazoles) functionalized by the carboxymethyl thiol fragment; the results of studies of the biological activity of this class of compounds have been also analysed. Today the main directions for the synthesis of azolythioacetic acids and their derivatives are reactions of azoles that contain the thiol group with haloacetic acids and their derivatives, and the nucleophilic substitution of halogen in the haloazoles under the action of thioglycolic acid. Moreover, the addition of thioles to multiple bonds, activated with electron withdrawing groups has found its application together with formation of the azole cycle from heterofunctional systems that already contain the component of thioacetic acid. To obtain polyfunctional derivatives of azolythioacetic acids the modification of azole functional groups that already contain the fragment of thioacetic acid is sometimes used. The summary of the published data gives strong reasons to assert that the derivatives of azolythioacetic acids are characterized by diverse biological effects. For instance, they are characterized by the antioxidant, hypoglycemic, antitubercular, analgesic, antiviral, antimicrobial, and antifungal activity. The material analysed indicates that the search for new bioactive compounds among the azolythioacetic acids is very promising.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОЛИТТИОУКСУСНЫХ КИСЛОТ

В.А.Чорноус, А.А.Паламар, А.Н.Грозав, М.В.Вовк

Ключевые слова: азолиттиоуксусные кислоты; карбоксиметилтиольный фрагмент; синтез; биологическая активность

В обзоре систематизированы литературные данные по методам синтеза азолов (имидазола, оксазола, тиазола, пиразола, триазолов и тетразола), функционализированных карбоксиметилтиольным фрагментом, а также проанализированы результаты изучения биологической активности данного класса соединений. Основными направлениями синтеза азолиттиоуксусных кислот и их производных на сегодня являются реакции азолов, содержащих тиольную группу, с галогенуксусными кислотами и их производными, нуклеофильное замещение галогена в галогеназолах при воздействии тїогліколевой кислоты. Кроме того, нашли применение присоединения тиолов к кратным связям, активированным электроноакцепторными группировками, а также формирования азольного цикла с гетерофункциональными системами, которые уже содержат фрагмент тиоуксусной кислоты. Для получения полифункциональных производных азолиттиоуксусных кислот иногда используется вариант модификации функциональных групп азолов с уже имеющимся фрагментом тиоуксусной кислоты. Обобщение литературных данных дает все основания утверждать, что производным азолиттиоуксусных кислот свойственно разноплановое биологическое действие. В частности, для них характерна антиоксидантная, гипогликемическая, противотуберкулезная, анальгетическая, протівірусная, протівомікробная и протівогрибковая активность. Проанализированный материал свидетельствует о перспективности поиска новых биоактивных веществ в ряду азолиттиоуксусных кислот.

Одним із базових принципів молекулярного дизайну фармакологічно активних речовин є створення молекул із заданою біологічною дією за принципом «успадкування» – введення в базову структуру фармакофорних фрагментів із відомою біологічною активністю для покращення тих або інших якостей лікарського препарату. Аналіз літературних джерел показав, що нітрогеномісні гетероцикли є основою багатьох препаратів, які перебувають на етапі доклінічних досліджень, або вже впроваджених в лікарську практику [1, 2]. Перспективність пошуку нових лікарських засобів серед представників власне цього сімейства органічних сполук підтверджується широким спектром їх фармакологічної активності.

Саме тому на особливу увагу заслуговують гетероциклічні сполуки ряду азолів (імідазолів, оксазолів, тіазолів, піразолів, триазолів та тетразолів), функціоналізованих карбоксиметилтіольним фрагментом, який окрім оптимальної біодоступності відзначається ще й рядом фармакологічних властивостей, зокрема, антиоксидантною активністю [3, 4].

1. Методи синтезу

Основними способами синтезу наведених вище типів азолтіооцтових кислот та їх похідних є реакції азолів, що містять тіольну групу з галогенооцтовими кислотами та їх похідними, нуклеофільне заміщення галогену в галогеноазолах при дії тіогліколевої кислоти. Інші типи взаємодії, зокрема, приєднання тіолів до кратних зв'язків, активованих електроноакцепторними угрупованнями, та формування азольного циклу із гетерофункціональних систем, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти, стосуються незначної кількості робіт. Для отримання поліфункціональних похідних азолітіооцтових кислот можливим є варіант модифікації функціональних груп азолів із вже наявним фрагментом тіооцтової кислоти (схема 1).

1.1. Алкілювання галогено- та нітрозаміщених азолів похідними тіогліколевої кислоти

Враховуючи доступність галогенопохідних азолів, які можуть бути отримані прямим галогенуванням гетероциклічного ядра, взаємодія хлоро (фторо, бромо)заміщених імідазолів, піразолів та оксазолів з тіогліколевою кислотою або ж деякими її похідними є найперспективнішим шляхом синтезу нітрогеномісних гетерилтіооцтових кислот. Цінність такого підходу полягає в тому, що атоми галогенів у положенні 2 імідазольного, тіазольного та оксазольного циклів, а також у положенні 4 або 5 1,2,3-триазольного циклу значно легше вступають у реакції нуклеофільного заміщення порівняно з атомами галогенів в інших положеннях, що дозволяє селективно вводити

фрагмент тіогліколевої кислоти безпосередньо в ядро гетероциклу [5].

Експериментальним підтвердженням сказаного вище є дослідження авторів [6], які вивчали реакційну здатність 2,4,5-трибромоімідазолів **1**. Встановлено, що при взаємодії останніх навіть з надлишком алкіл- або арилтіолів з виходами 55-65% утворюються тільки 2-меркаптоімідазоли **2** (схема 2).

Проте вже при наявності електроноакцепторних замісників (альдегідної або нітрогруп) рухливість атомів галогену в положенні 4 або 5 імідазольного ядра значно підвищується [6-8]. Це дозволило одержати похідні [(імідазол-4(5)-іл)тіо]оцтової кислоти, які є цінними об'єктами в синтезі різноманітних конденсованих похідних імідазолу.

Наприклад, реакція 4-нітро-5-хлороімідазолу **3** з етиловим естером тіогліколевої кислоти, яка є ключовим етапом у синтезі нових гетероциклічних систем з імуносупресивним ефектом, перебігає у присутності калію карбонату в ацетоні і приводить до цільового продукту **4** з виходом 75% [8, 9] (схема 3).

З метою збільшення виходу цільових продуктів були [10] оптимізовані умови реакції нуклеофільного заміщення атома галогену в 5 положенні імідазольного ядра, що містить електроноакцепторні замісники (схема 4). Зокрема, при нагріванні 5-бромо-4-нітроімідазолу **5** в ізопропанолі впродовж 4 год у присутності натрію гідроксиду вдалося отримати імідазоли **6** з виходами 80-85%.

Аналогічний підхід був вдало використаний і для синтезу [(імідазол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **8**, яка є вихідною сполукою для одержання поліфункціонального імідазотіазину **9** [6]. В цьому випадку лише 15-ти хв нагрівання 5-бромо-4-нітроімідазолу **7** з тіогліколевою кислотою в присутності натрію гідроксиду забезпечує утворення [(імідазол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **8** з виходом 65% (схема 5), яка в лужних умовах схильна до внутрішньомолекулярної циклізації, що приводить до біциклічної системи **9**.

За наявності в імідазольному циклі поруч із атомом галогену альдегідної групи в умовах основного каталізу із 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів **10** отримані [(1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **11** з виходами 60-72% [7] (схема 6).

При проведенні реакції ізомерного 5-хлороімідазол-4-карбальдегіду **12** з тіогліколевою кислотою в більш м'яких умовах вдається виділити [(імідазол-5-іл)тіо]оцтову кислоту **13**, яка вже при нагріванні в системі MeOH-MeONa зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням похідної тієно[2,3-*d*]імідазолу **14** (схема 7).

На відміну від галогеноімідазолів рухливість атомів галогену у піразольному ядрі має строго

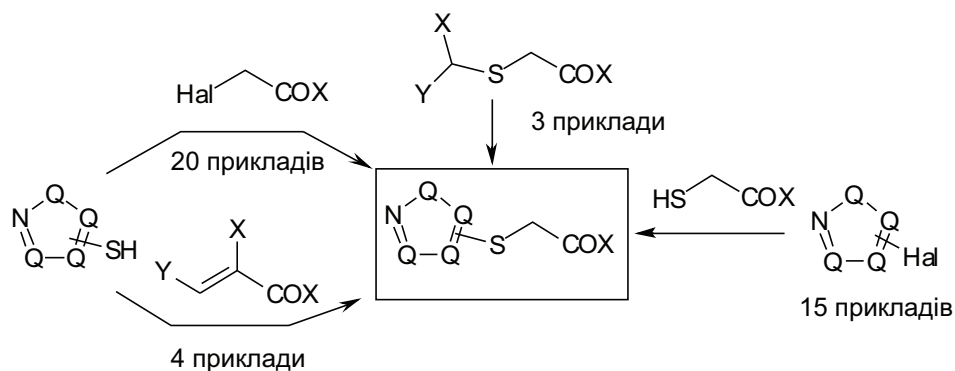


Схема 1

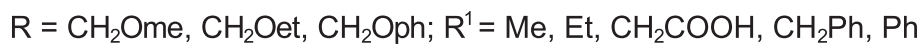
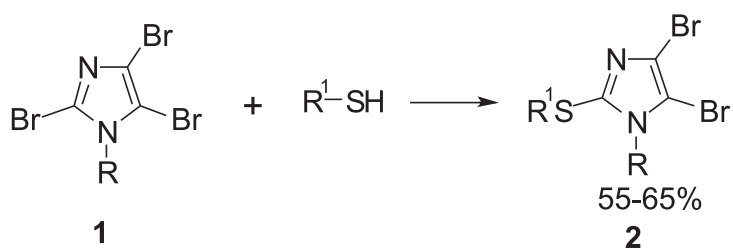


Схема 2

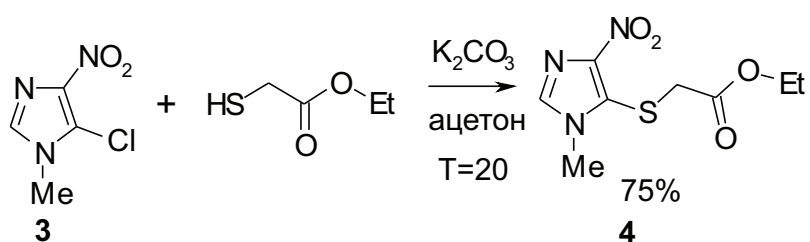


Схема 3

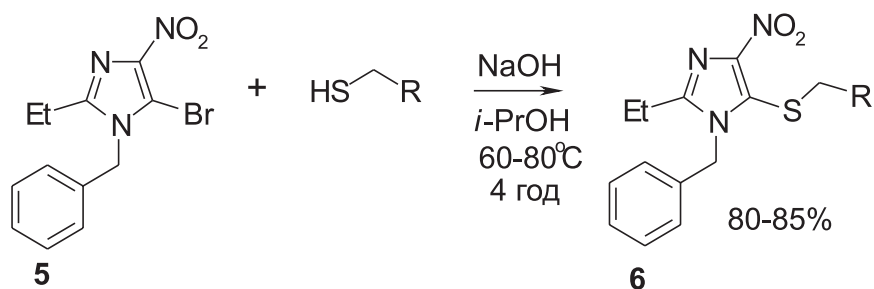


Схема 4

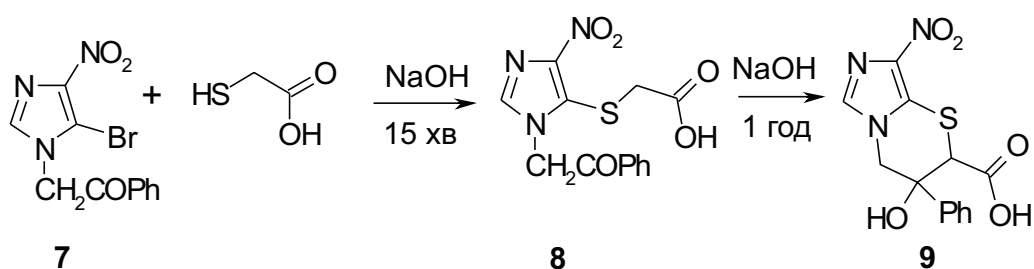
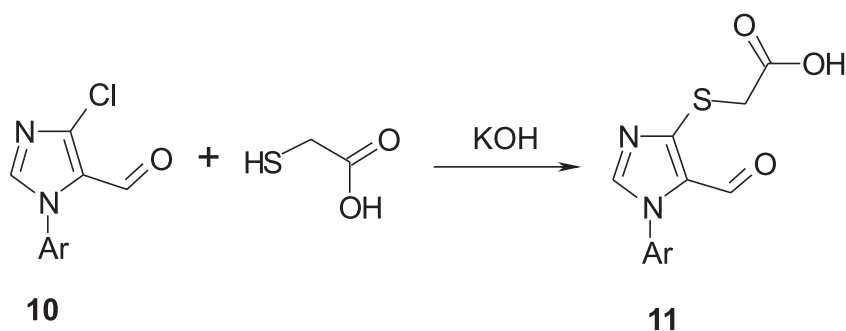


Схема 5



Ar = Ph, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Схема 6

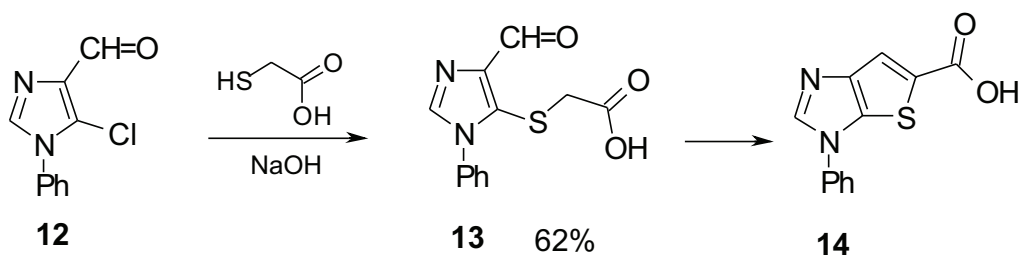


Схема 7

визначене спрямування навіть у випадку присутності електроноакцепторних угруповань. Така особливість поведінки 3,5-дигалогенопіразолів була використана авторами [11] для селективного заміщення галогену в положенні 5 піразольного циклу. Зокрема, взаємодія етилового естеру 1-метил-3-бромо(йодо)-5-бромоімідазол-4-карбоно-

вої кислоти **15** з етиловим естером тиогліколевої кислоти, отриманої *in situ* з відповідного етилхлор-ацетату і сульфиду натрію, приводить до утворення тільки 5-заміщених похідних **16** (схема 8).

Подальше вивчення цієї реакції дозволило [12] на основі сполуки **17** розробити метод одержання [(піразол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **18** з вихо-

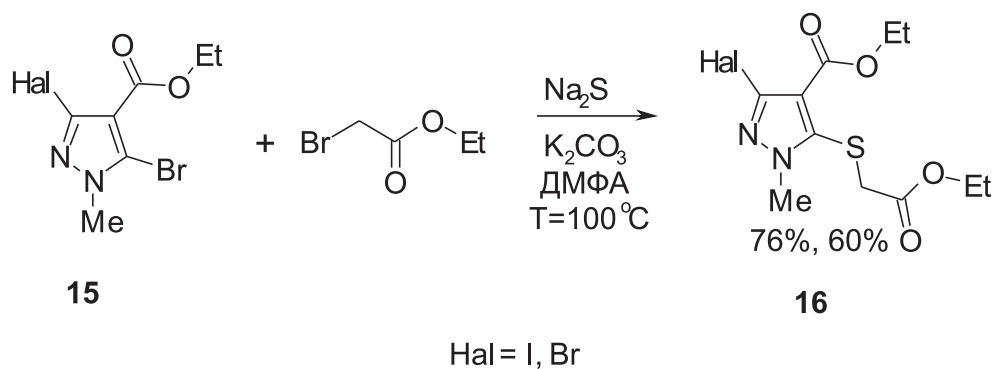


Схема 8

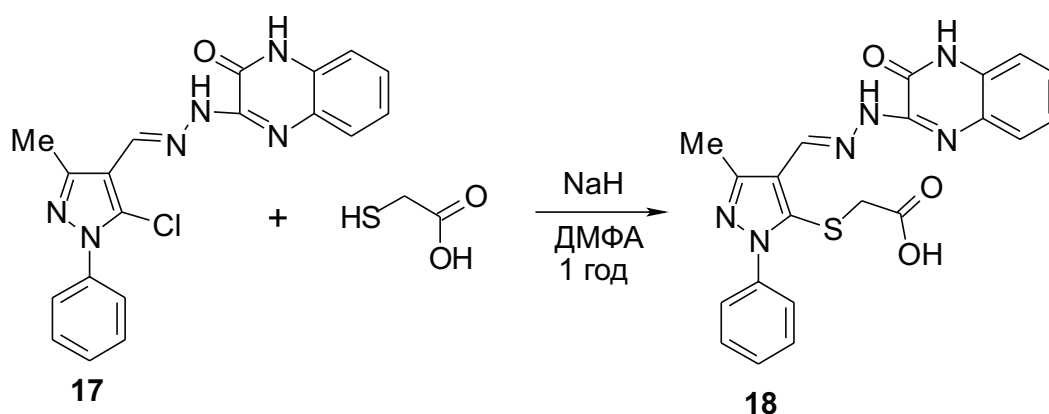


Схема 9

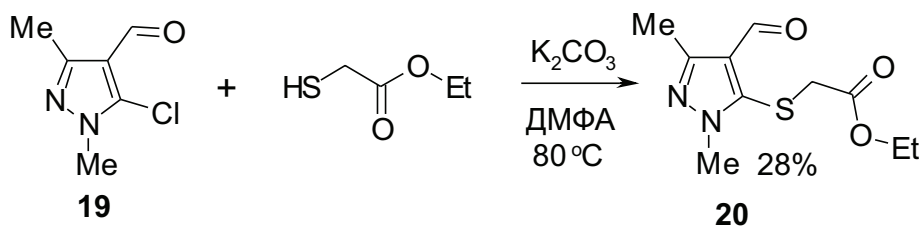


Схема 10

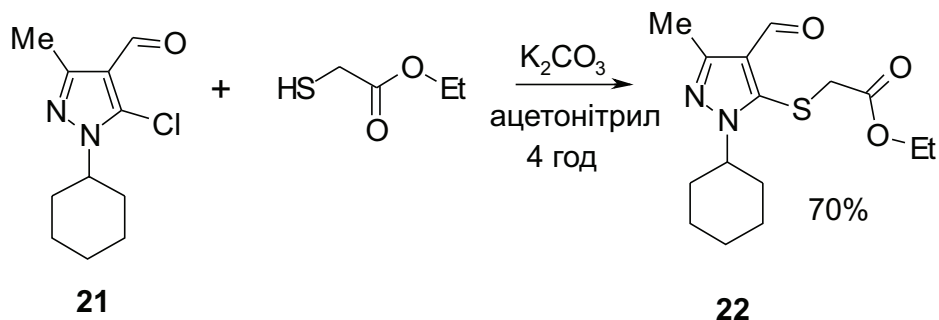


Схема 11

дом 60% (схема 9), яка, відповідно до результатів молекулярного докінгу, може відзначатись високим цитотоксичним ефектом.

Разом з тим, використання в ролі основи карбонату калію в середовищі ДМФА значно знижує вихід цільових естерів 1,3-диметил-4-формілпіразол-5-ілтіогліколевих кислот **20** [13] (схема 10).

Пошук оптимальних умов проведення реакцій такого типу показав, що найбільш ефективним для цих об'єктів є використання карбонату калію у ацетонітрилі (схема 11). Такий підхід був зреалізований на проміжній стадії синтезу потенційних інгібіторів PDE 7 рецепторів **22** [14].

Зазначені біфункціональні похідні піразолу є надзвичайно важливими об'єктами в синтезі за реакцією Угі конденсованих гетероциклічних систем - 3-оксо-1,4-тіазепін-5-карбоксамідів **25** – потенційних інгібіторів ВІЛ-1 ензим інтеграз [15]. Запропонована у цій роботі методика передбачає проведення реакції при нагріванні вихідного 5-хлоропіразолу **23** в метанолі з використанням як сульфуровмісної компоненти динатрію меркаптоацетату. Це в свою чергу, дозволило з виходом 80% отримати [(піразол-5-іл)тіо]оцтову кислоту

24, яка в подальшому була перетворена на цільовий піразолотіазепін **25** (схема 12).

Серія робіт [16, 17], присвячена дослідженню поведінки тринітропіразолів у реакціях із тіогліколевою кислотою, дозволила виявити певні закономірності напрямку нуклеофільного заміщення нітрогрупи у піразольному ядрі на залишок тіогліколевої кислоти. Зокрема встановлено, що взаємодія 1-*H*-3,4,5-тринітропіразолів **26** з тіогліколевою кислотою у воді в присутності 2 еквівалентів натрію гідроксиду приводить до 1-*H*-3,5-динітро(піразол-4-іл) меркаптооцтової кислоти **28** з виходом 78%. Натомість 1-метил-3,4,5-тринітропіразол **29** у водному ацетонітрилі в присутності 1 еквіваленту натрію гідроксиду утворює 1-метил-3,4-динітро(піразол-5-іл) меркаптооцтову кислоту **30** (схема 13).

Цікаво, що і у випадку 1,4-динітропіразолу **31** реакція з етил-2-меркаптоацетатом у присутності етилату натрію також відбувається по положенню 5 гетероциклу з утворенням (4-нітропіразол-5-ілтіо)ацетату **32** з виходом 92% [18] (схема 14).

Для тіофункціоналізації 5-фторооксазолу **33** [19], що містить фармакофору трифторометиль-

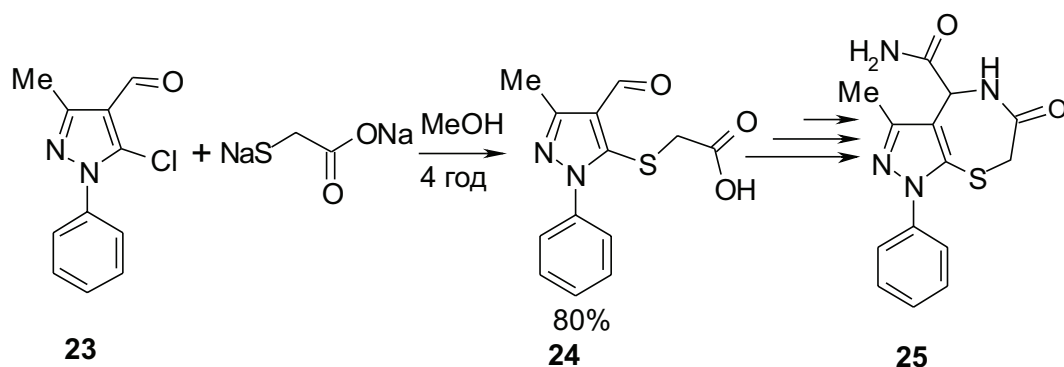


Схема 12

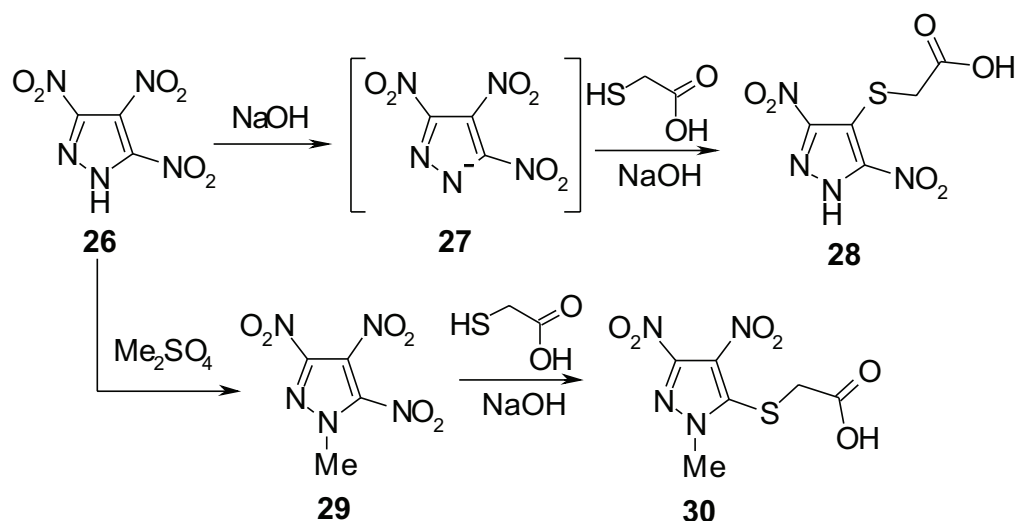


Схема 13

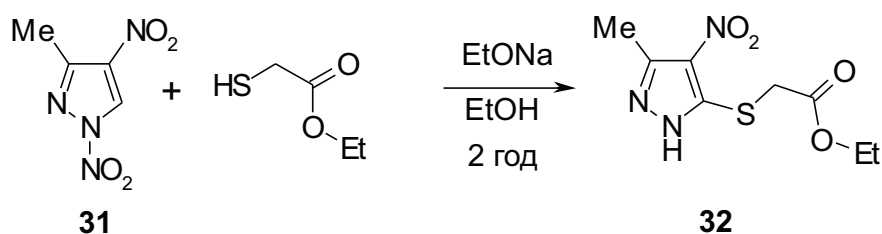


Схема 14

ну групу, яка також відіграє роль акцептора, покращуючи рухливість атома фтору, використана реакція з метиловим естером тіогліколевої кислоти (схема 15).

1.2. Алкілювання гетерилтіолів галогенооцтовими кислотами та їх похідними

На відміну від розглянутої вище групи реакцій на алкілювання гетерилтіолів галогенооцтовими кислотами в значно меншій мірі впливає тип гетероциклічної системи, положення HS-функції в циклі та електронна природа замісників. У літературі наявна достатньо велика кількість публікацій щодо перетворень такого типу, в яких вивчені можливості досягнення кращого виходу цільових продуктів шляхом підбору умов проведення реакції: типу алкілюючого реагента, температурного режиму, часу перебігу реакції, розчинника тощо. Зокрема, в ролі середовища були використані як полярні (ДМФА, MeOH, EtOH, *i*-PrOH), так і неполярні (бензен, тетрагідрофуран) розчинники, а найкращими алкілюючими агентами виявилися хлоро- або бромеоцтові кислоти та їх

похідні. Найбільш ефективними основами в таких перетвореннях зарекомендували себе калію гідроксид та калію карбонат, а також натрію алкоголяти. При цьому результативний час перебігу реакції в залежності від середовища, температури та типу галогену в алкілюючому агенті коливався від 0,5 до 24 год.

Автори [20] показали, що хінолін-8-іл[(імідазол-2-іл)тіо]ацетат **37**, який проявляє високу активність проти деяких патогенних штамів мікроорганізмів, може бути отриманий реакцією 2-меркаптоімідазолу **35** із (хінолін-8-іл)-хлороацетатом **36**, яка перебігає при нагріванні в бензені (схема 16).

Для синтезу [(імідазол-2-іл)тіо]оцтової кислоти **39** використана реакція меркаптану **38** із хлорооцтовою кислотою, яка перебігає за кімнатної температури в ДМФА в присутності калію гідроксиду вже за 30 хв і приводить до цільового продукту **39** з виходом 42% [21] (схема 17).

Досить добрі результати показало застосування цієї методики і у випадку 1,3,4-триазол-2-тіонів **40** (схема 18). Використання кальцинованої

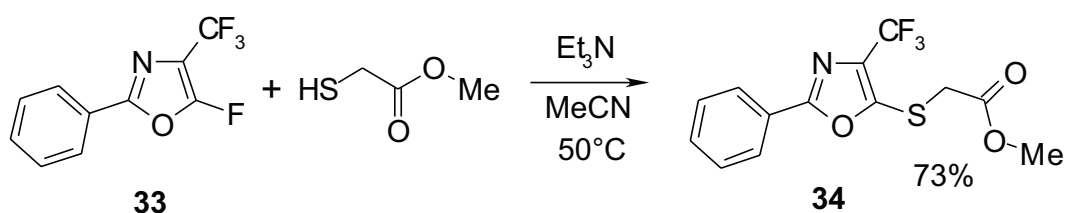


Схема 15

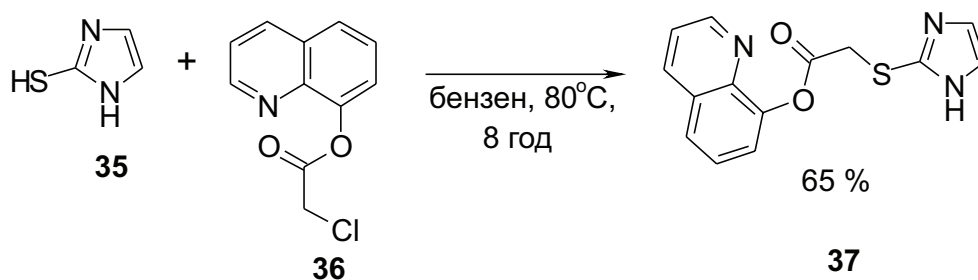


Схема 16

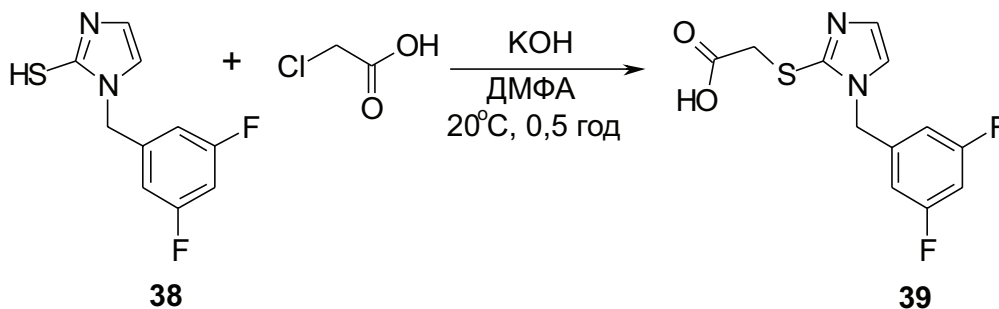


Схема 17

соди як основи дозволило отримати (1-феніл-1,3,4-триазол-2-іл)тіооцтову кислоту **41** з виходом 82% [22].

Використання в такого роду реакції як розчинника ізопропанолу у випадку 1,3,4-триазол-2-тіонів **42** більш ніж у 8 разів збільшує час перебігу реакції, проте забезпечує дещо більший вихід цільового продукту **43** (85%) [23] (схема 19).

Більш результативним виявилось використання в цих перетвореннях бромооцтової кислоти. Зокрема, в роботі [24] описано алкілювання 2-меркаптоїмідазолу **35** бромооцтовою кислотою, яке є однією з проміжних стадій в біоміметичному синтезі гаптенів антитиреоїдного препарату. Для забезпечення 75%-вого виходу цільового продук-

ту **44** реакцію проводили в тетрагідрофурані при кімнатній температурі впродовж 1 год (схема 20).

Такий підхід виявився ефективним і у синтезі полігетероциклічних систем **47**, які містять одразу 3 фармакофорні фрагменти – ядра піразолу, піридину та імідазолу (схема 21). За останніми даними [25] цей клас сполук є інгібітором P-38 та COX-2 кіназ і характеризується протизапальною активністю.

На прикладі 2-меркаптоїмідазолів **48** встановлено, що використання як алкілюючого реагенту дибромооцтової кислоти дозволяє отримати біс [(імідазол-2-іл)тіо]ацетат **49** з виходом 75% (схема 22). Останній зарекомендував себе як ефективний S,N-ліганд типу $(CH_2)_n(SAz)_2$, який знайшов

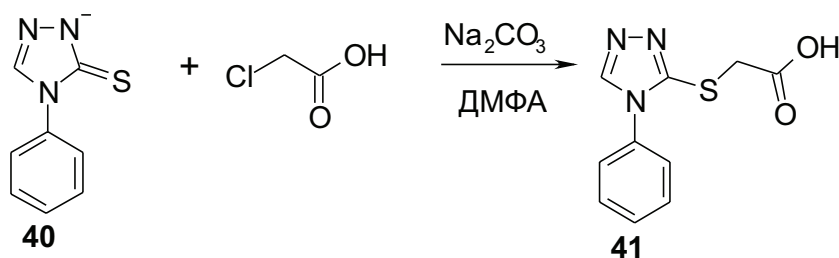


Схема 18

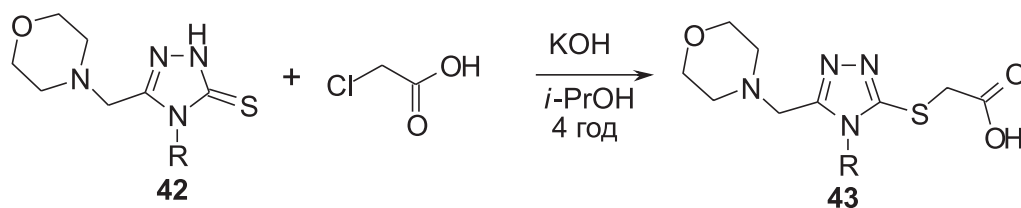


Схема 19

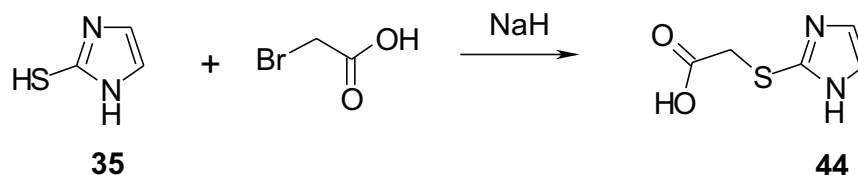


Схема 20

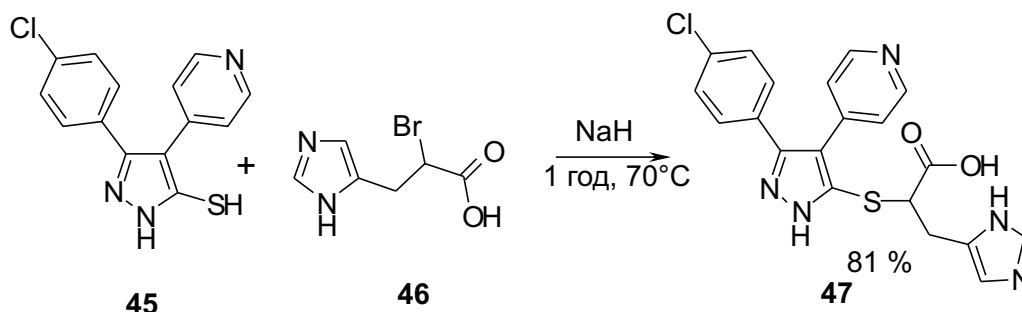


Схема 21

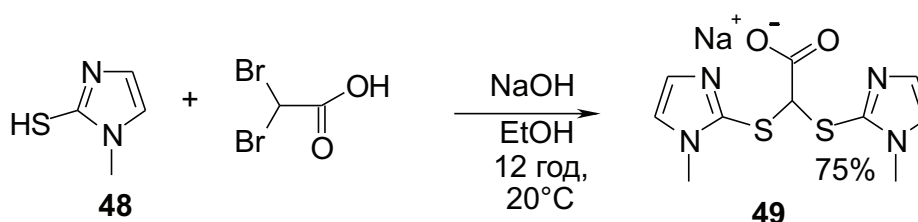


Схема 22

застосування в синтезі олововмісних координаційних сполук – ефективних каталізаторів та стабілізаторів різного роду хімічних перетворень [26].

За необхідності збереження естерної групи при алкілюванні в умовах основного каталізу зручним є використання як основ органічних амінів. Зокрема, метиловий естер імідазоліл-2-тіооцтової кислоти **50** був отриманий з виходом 75% [27-29] в результаті взаємодії метилбromoацетату із 2-меркаптоімідазолом **35** впродовж 1 год (схема 23).

Аналогічна реакція меркаптопохідної **51** із бромоестером **32** була використана для синтезу перспективних синтонів та потенційних проти-грибкових сполук - фторовмісних похідних 3-нітроімідазолу **53** [30] (схема 24).

Застосування у випадку 5-меркаптопіразолу **54** в ролі основи карбонату калію вимагає збільшення часу перебігу процесу до 16 год і приводить до 69%-вого виходу сполуки **55** [31] (схема 25).

Разом з тим, незважаючи на відносно низькі виходи, використання калію карбонату як осно-

ви в середовищі ДМФА було з успіхом використано для одержання низки перспективних похідних піразолу **57** [32, 33] (схема 26), тіазолу **59** [34, 35] (схема 27) та триазолу **61** [32] (схема 28).

Заміна в реакціях такого типу ДМФА на ацетон, незважаючи на збільшення часу їх перебігу від 15 до 24 год, дозволила із 1-метил-2-меркапто-1,3,4-триазолу **62** з добрими виходами отримати етиловий естер (1-метил-1,3,4-триазол-2-іл)тіооцтової кислоти **63** [36, 37] (схема 29).

Проте вже у випадку складнішої бігетероциклічної системи **64** вихід цільового продукту реакції **65** знижується до 48% [38] (схема 30).

Зазначений підхід був використаний у тристадійному синтезі похідних триазолу **68** – попередників нового покоління препаратів з широким спектром біологічної дії [39] (схема 31). Так, алкілюванням 2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону **66** похідними бромooцтової кислоти були отримані похідні [(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]oцтової кислоти **67**, які в подальшому були перетворені на сполуки **68**.

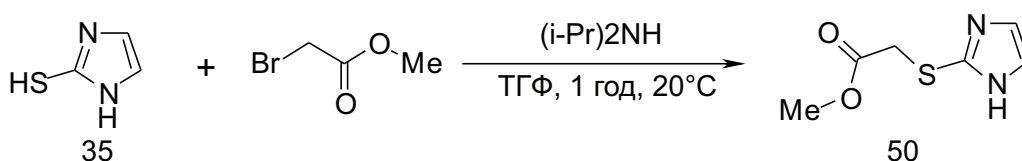


Схема 23

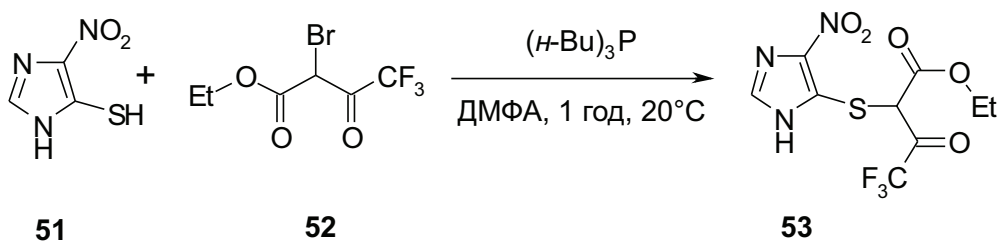


Схема 24

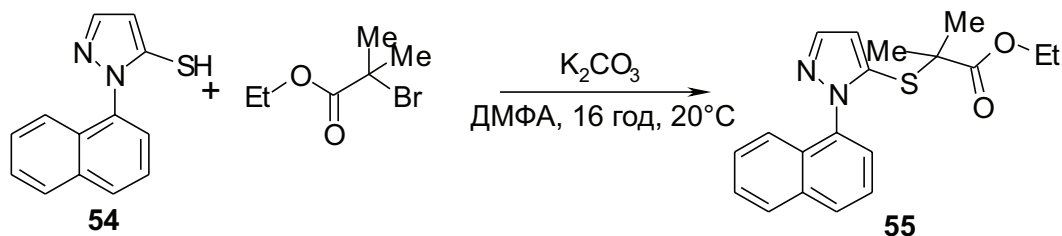


Схема 25

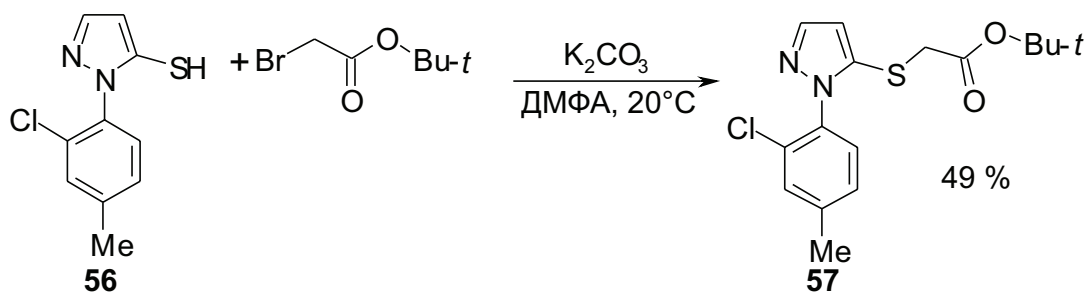


Схема 26

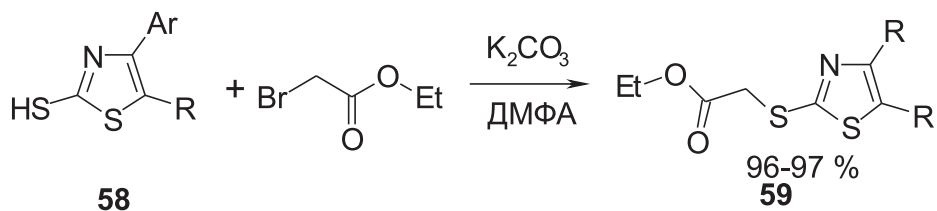


Схема 27

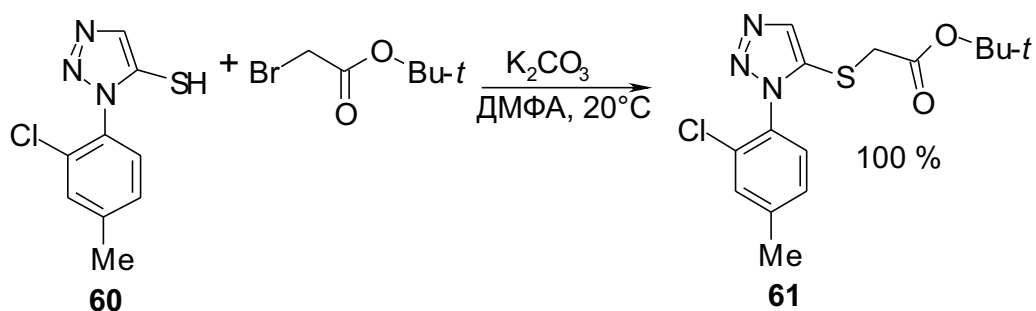


Схема 28

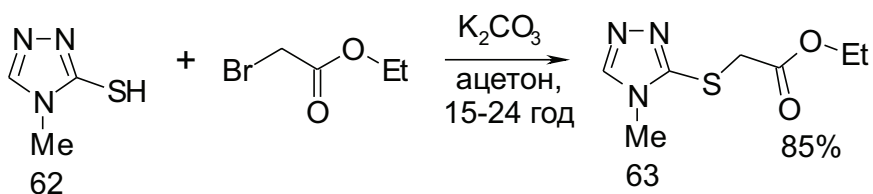


Схема 29

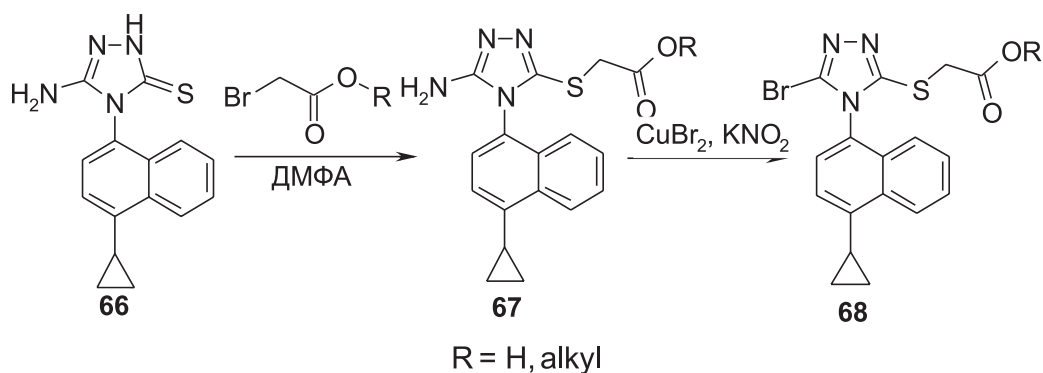


Схема 30

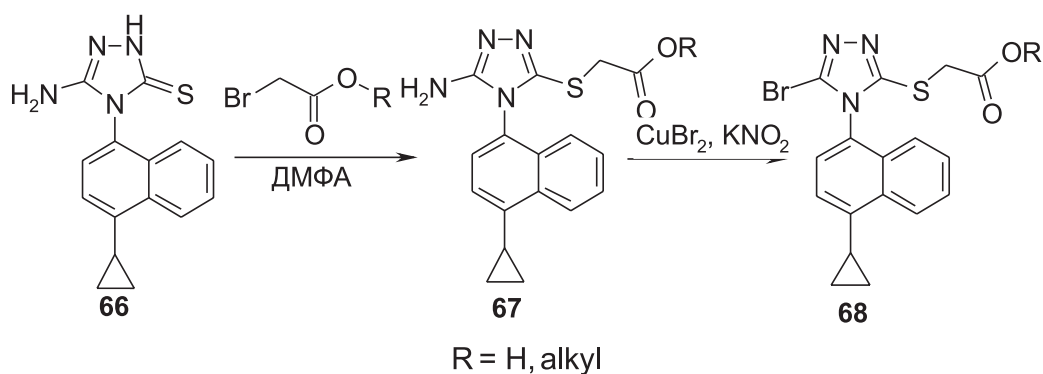


Схема 31

У деяких випадках дещо кращі результати можуть бути отримані при використанні в ролі основи етилату натрію. Зокрема, саме такий варіант дозволив отримати етиловий естер (4-феніл-4H-[1,2,4]триазол-3-ілсульфаніл)оцтової кислоти **69** з виходом 66% [40] (схема 32).

При одержанні інгібітора біосинтезу пуринів **71** [41] зrealізовано іншу схему, яка полягає у

нагріванні в метанолі амонійної солі 4(5)-меркапто-5(4)-нітроімідазолу **70** з метиловим естером бромооцтової кислоти і дозволяє отримати метиловий естер [(імідазол-4(5)-іл)тіо]оцтової кислоти **71** (схема 33).

Досить перспективною модифікацією цього перетворення є використання кремнійорганічної похідної гетероциклічного тіолу **72** [31, 33] (схе-

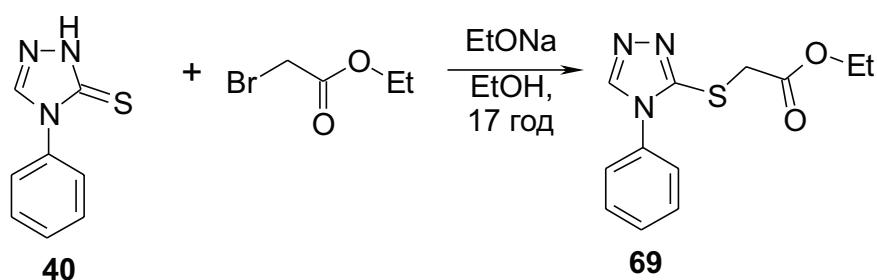


Схема 32

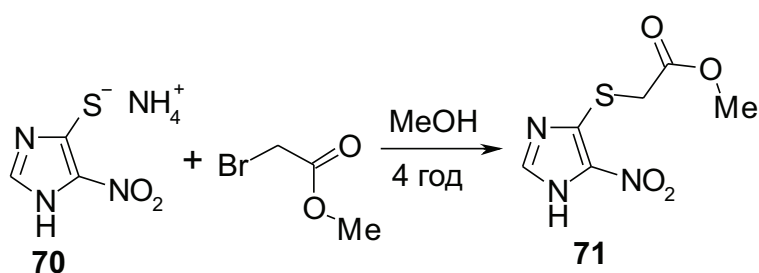


Схема 33

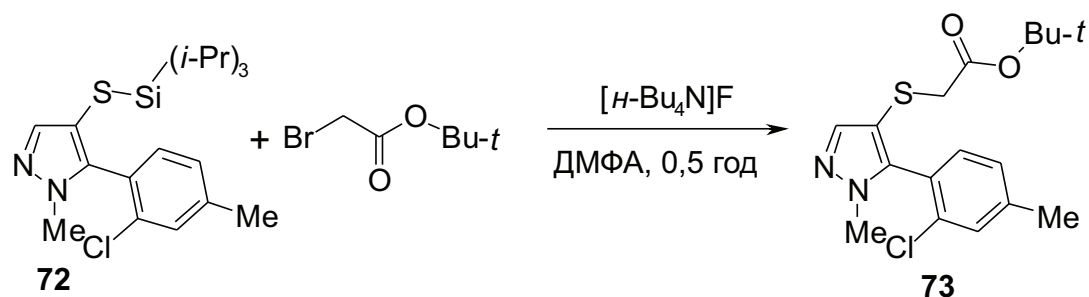


Схема 34

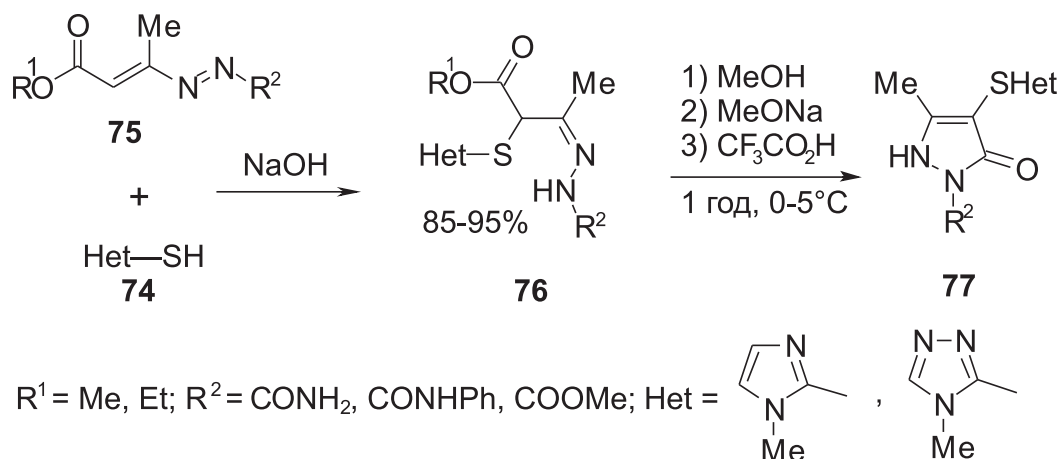


Схема 35

ма 34), що дозволило скоротити час перебігу реакції до 30 хв і підвищити вихід цільового продукту **73** до 84%.

1.3. Приєднання тіолів до кратних зв'язків, активованих електроноакцепторними угрупованнями

Реакція гетерилтіолів **74** із ненасиченими сполуками, функціоналізованими карбоксильною групою **75**, є перспективним напрямком отримання похідних гетерилтіооцтових кислот **76**, які завдяки додатковій функції можуть бути використані в синтезі бігетероциклічних сульфідів **77** [42] (схема 35).

Аналогічний підхід був застосований авторами праць [42-45] для одержання низки монозаміщених похідних азолітіооцтових кислот.

В роботі [44] описано препаративно зручний метод одержання монозаміщених похідних [(імідазол-2-іл)тіо]- та [(тетразол-5-іл)тіо]оцтових кислот **79**, який полягає у S-вінілюванні меркаптовісних азолів **74** естерами ацетилендикарбонової кислоти **78** у хлористому метилені в присутності піридину як каталізатора (схема 36). Реакція є стереоселективною і приводить до утворення тільки E-ізомера.

З'ясовано, що на перебіг взаємодій такого типу суттєво впливають умови їх проведення, зокрема природа розчинника. Так, диметил-2-[[4-(амінокарбонотіоніл)-1,2,3-триазол-5-іл]тіо]бут-2-ендіоат **82**, який є проміжним продуктом у синтезі конденсованих бігетероциклічних систем з вираженою фармакофорною активністю [43], може бути

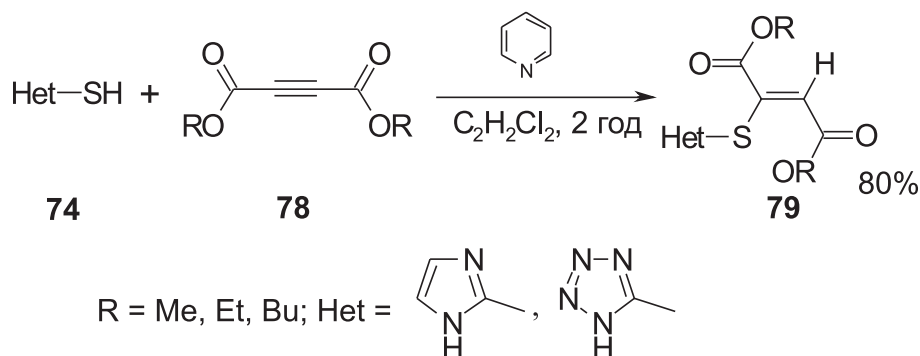


Схема 36

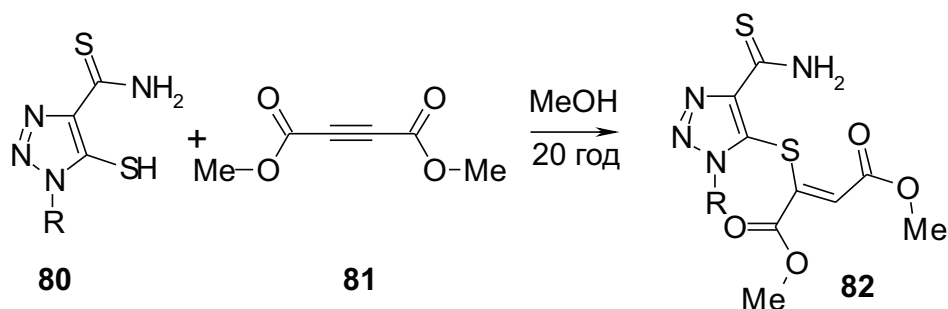


Схема 37

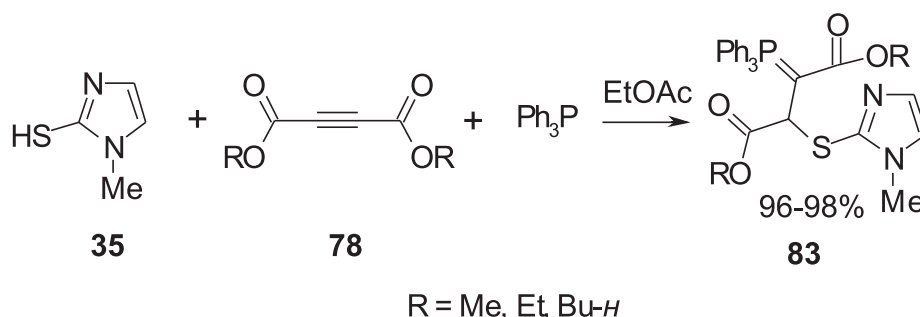


Схема 38

отриманий з відповідного меркаптотриазолу **80** і естеру ацетилендикарбонової кислоти **81** в метанолі лише з виходом 43% (схема 37).

Для синтезу фосфоровмісних [(імідазол-2-іл)тіо]оцтових кислот **83** запропонована однастадійна взаємодія 2-меркаптоімідазолу **35** із естерами ацетилендикарбонової кислоти **78** в етилацетаті в присутності трифенілфосфіну [45] (схема 38).

1.4. Гетероциклізація похідних тіоацетаміду та тіооцтових кислот

Такий підхід до синтезу азоловмісних похідних тіооцтової кислоти менш досліджений в силу багатостадійності отримання базових гетерофункціональних систем. Проте в ряді випадків він є більш ефективним, ніж класичні підходи. Зокрема, авторами [46] був запропонований метод синтезу заміщених 4(5)-сульфаніл-1*H*-імідазолів **87** трикомпонентною гетероциклізацією доступних ароматичних альдегідів **84**, 2-оксотіоацетаміду **85** та бромокетонів **86**. Реакція відбувається в присут-

ності ацетату амонію в умовах мікрохвильової активації (схема 39).

Для отримання піразоловмісних тіооцтових кислот **90**, які є проміжними сполуками в синтезі інгібіторів III-го комплексу дихального ланцюга мітохондрій [47], використано взаємодію етилбромопірувату **88** із етилтіоацетатом у присутності диметилацеталю диметилформаміду (ДМА ДМФА), яка приводить до енаміну **89**. Останній реагує із гідрохлоридом гідразину з утворенням етилового естеру 4-етоксикарбонілметилсульфаніл-2*H*-піразол-3-карбонової кислоти **90**, внутрішньомолекулярна циклізація якого під дією *tert*-бутилату калію в тетрагідрофурані дає тієнопіразол **91** (схема 40).

Зазначена схема була використана і в синтезі оксазоловмісної тіооцтової кислоти **94**, яка виявляє активність проти штамів ВІЛ-1 дикого типу [32]. Синтез цільового продукту здійснювався шляхом перетворення кетону **92** на відповідний

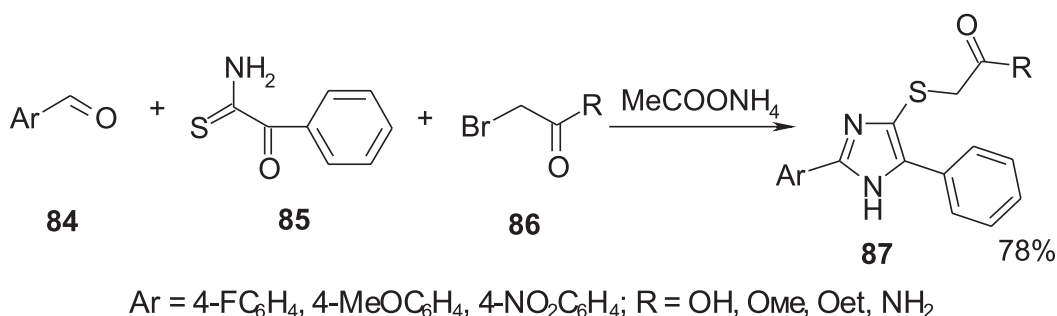


Схема 39

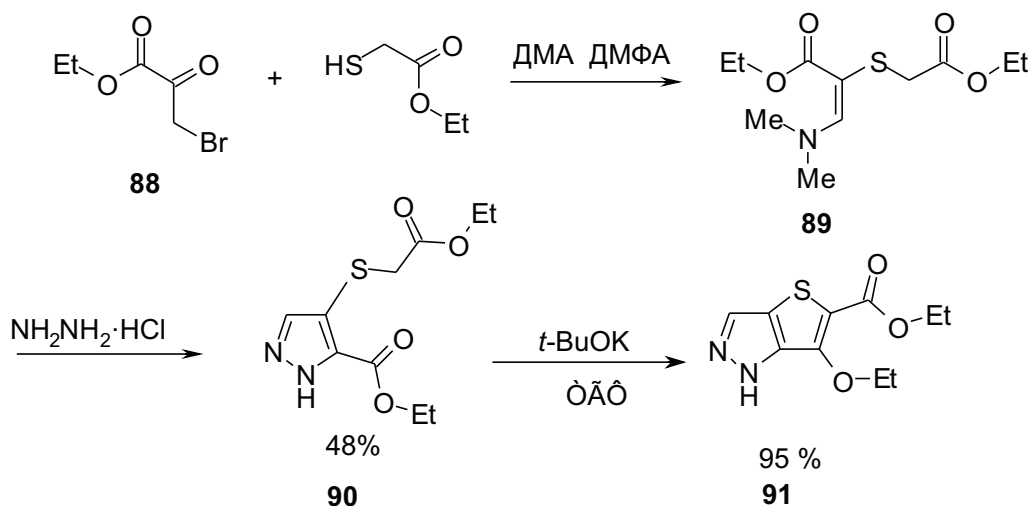


Схема 40

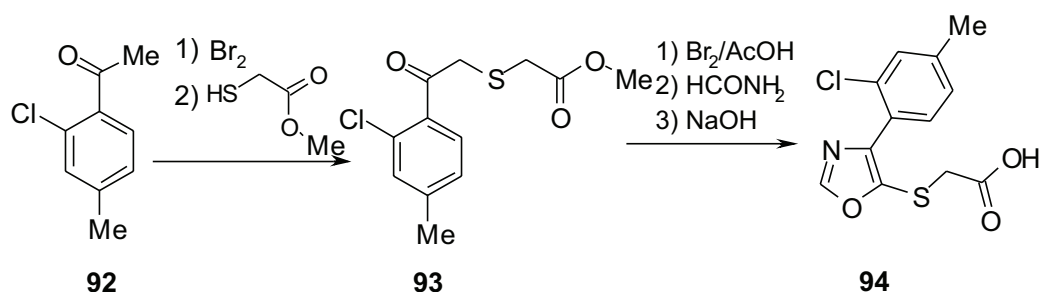


Схема 41

естер **93**, який в результаті селективного бромвання і наступної гетероциклізації був перетворений на оксазол **94** із виходом 97% (схема 41).

1.5. Функціоналізація азолів, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти

Ще одним підходом до синтезу функціональних похідних азолітїооцтових кислот є модифікація функціональних груп похідних азолів, які вже містять фрагмент тіооцтової кислоти. Цей спосіб використовується у більшості випадків для реалізації основної стратегії синтезу потенційно біологічно активних сполук – поєднання декількох фармакофорних фрагментів в одній молекулі.

У цьому контексті авторами [48] запропоновано метод синтезу похідних імідазолу **96**, що містять залишок тїогліколевої кислоти та проп-2-ен-1-ону як сполук з потенційною антиоксидантною, антимікробною та протигрибковою активністю. Так, конденсацією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тїо]оцтових кислот **10** із арилметилкетонами **95** в киплячому етанолі в присутності 20%-ного розчину натрію гідроксиду з виходами 68-78% отримані [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тїооцтові кислоти **96** (схема 42).

Для отримання гібридних систем із імідазольним та тїазолідиновим циклом як об'єктів із по-

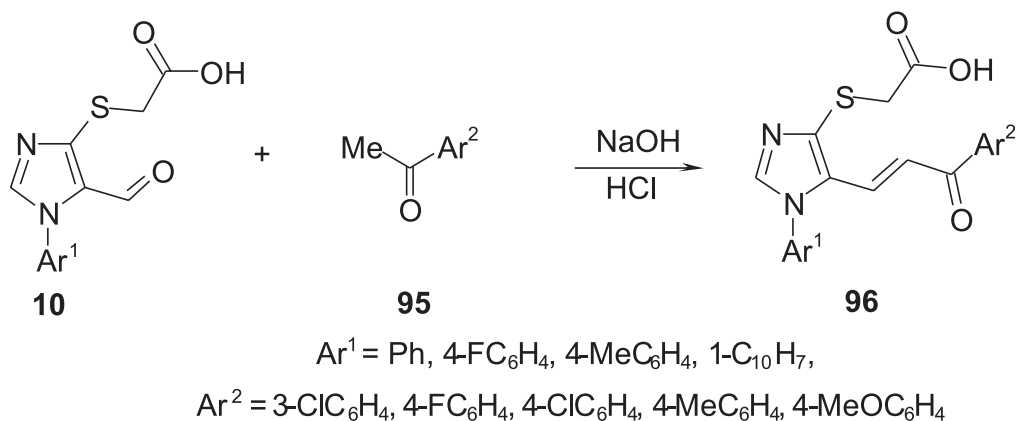


Схема 42

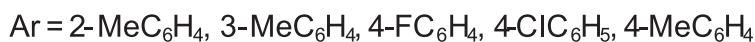
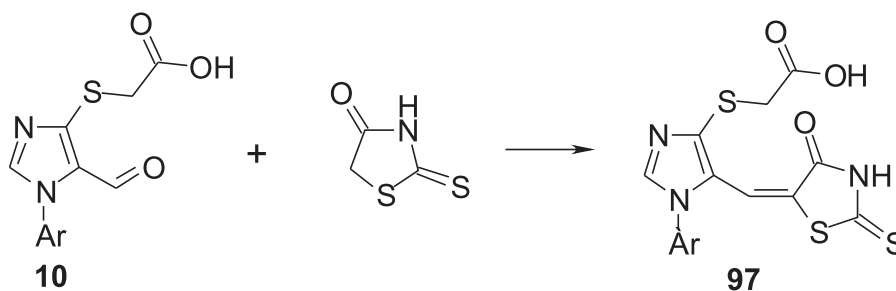


Схема 43

тенційною гіпоглікемічною активністю розроблена препаративно зручна одностадійна схема [49], яка базується на структурній модифікації (5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот **10**. Показано, що при їх нагріванні з 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-оном (роданіном) впродовж 2 год в киплячому етанолі в присутності каталітичних кількостей піперидину утворюються відповідні (5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-ілден)метил]-1H-імідазол-4-іл)тіооцтові кислоти **97** з виходами 66-78% (схема 43).

З метою дизайну нових біоактивних систем для дослідження протитуберкульозної активності використана [50, 51] препаративно зручна схема, яка ґрунтується на модифікації [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **10** ізонікотиногідразонним та тіосемікарбазонним фрагментами. При їх нагріванні з гідразидом ізонікотинової кислоти або тіосемікарбазидом в оцтовій кислоті утворюються відповідно ізонікотиногідразиди **98** та тіосемікарбазони **99** з виходами 75-85% (схема 44).

Для синтезу нових потенційно біоактивних бігетероциклічних сполук, в яких імідазольні та тіазолінові цикли є елементами гідразонової системи, авторами [51] розроблений підхід, який базу-

ється на використанні реакцій циклоконденсації тіосемікарбазонів **99** із електрофільними реагентами (схема 45). Зокрема, їх взаємодія з монохлорооцтовою кислотою в середовищі киплячої оцтової кислоти впродовж 2 год приводить до (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **100** з виходами 65-72%. Для одержання сполук із 4-тіазолідоновим циклом **101**, які містять залишок оцтової кислоти в положенні 5, в ролі електрофільного реагенту був використаний малеїновий ангідрид.

Результати аналізу літературних джерел [52, 53] засвідчують особливу зацікавленість дослідників у розширенні спектра біоактивних похідних імідазолу, скринінговій оцінці їх біологічних властивостей, встановленні зв'язку «структура-активність» та механізму дії. Достатньо широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомий передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів. З цією метою синтезовані похідні [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот з амінометильними замісниками. Для їх одержання запропонований [54] ефективний однореакторний метод, який ґрунтується на перетвореннях за участю [(1-арил-5-формілімідазол-

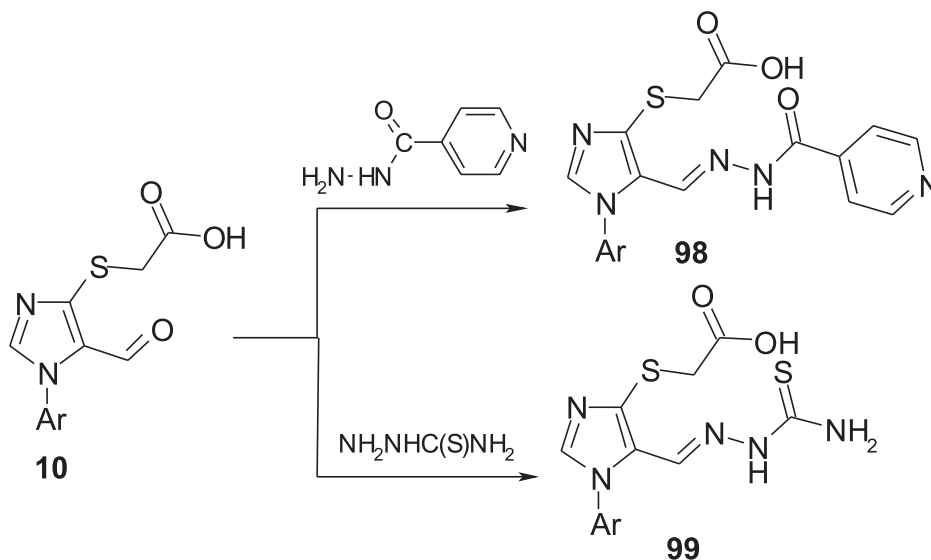


Схема 44

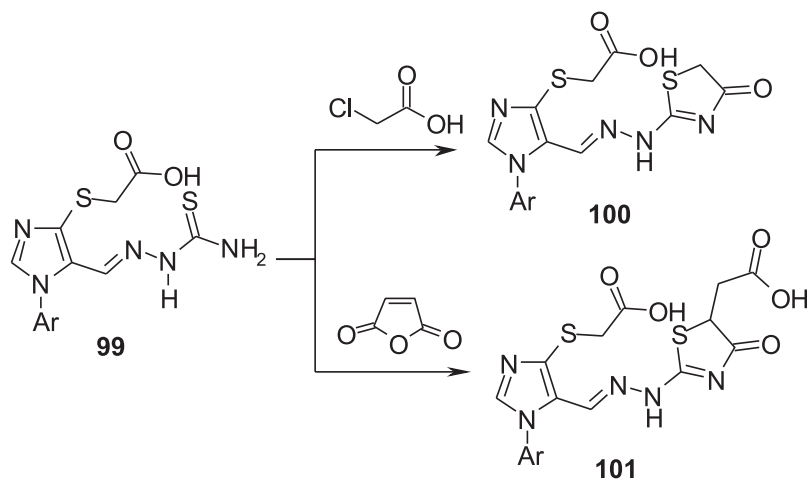


Схема 45

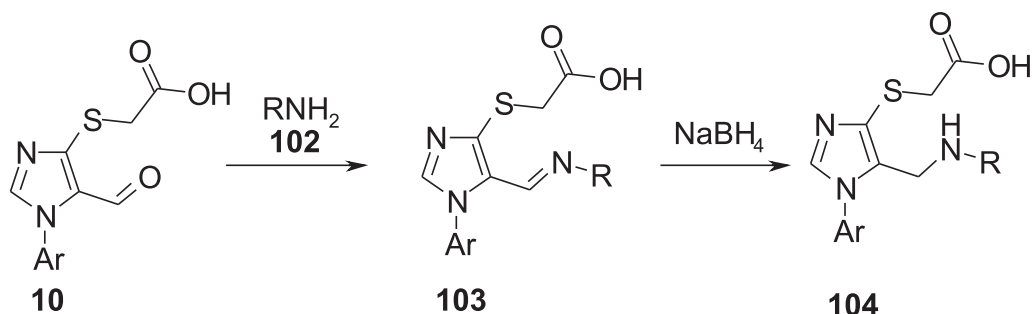


Схема 46

4-іл)тіо]оцтових кислот **10**. Знайдено, що останні при взаємодії з первинними амінами **102** в киплячому етанолі гладко перетворюються на іміни **103**, які без виділення та додаткової очистки дією натрію борогідриду відновлювались до {[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтових кислот **104** із виходами 72-80% (схема 46).

Для пошуку фармакологічно активних речовин серед похідних 5-гідроксиметилфункціоналізованих імідазолів запропонований препаративно зручний варіант синтезу [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **105**. Для одер-

жання останніх [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **10** відновлювали борогідридом натрію у водному розчині в присутності натрію гідроксиду [55] (схема 47).

2. Біологічна активність азолітїооцтових кислот

2.1. Антиоксидантна активність

Понад 20 років тому у Запорізькому державному медичному університеті під керівництвом професора І.А.Мазура було синтезовано вітчизняний лікарський препарат із широким спектром дії – тіотриазолін **106** (схема 48).

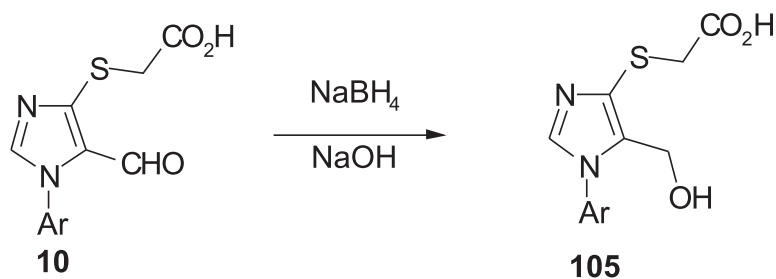


Схема 47

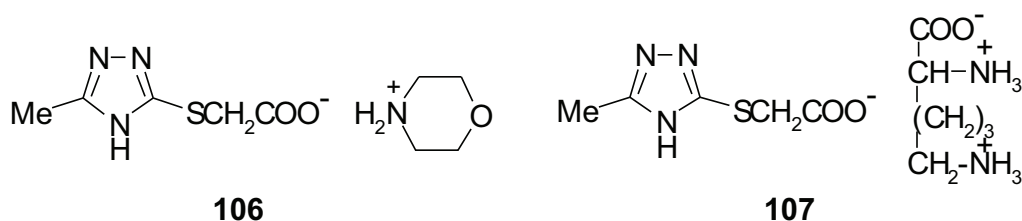


Схема 48

Його фармакологічний ефект зумовлений антиоксидантними, протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиаритмічними, протизапальними, противірусними та імуномодуючими властивостями. Тіотриазолін є класичним антиоксидантом, ефект якого пов'язаний із наявністю в його структурі сульфідної групи, яка забезпечує високі відновлюючі властивості. Окрім цього, наявність залишку оцтової кислоти в ролі замісника, зв'язаного із атомом сульфуру в п'ятому положенні, зумовлює протиішемічні властивості препарату [56-58]. Пізніше в цьому ж університеті синтезовано нову сполуку – 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат лізинію **107** («Ангіолін»), яка містить структурні фрагменти тіотриазоліну та L-лізину [59]. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* продемонстровано здатність Ангіоліну проявляти антиоксидантну, енерготропну, мітопротективну, ендотеліотропну, протиішемічну, кардіопротекторну, нейропротекторну та протизапальну активність [60, 61].

Вивченню антиоксидантних властивостей похідних імідазолу присвячені роботи [7, 48, 51, 54, 55], предметом дослідження яких стали функціональні похідні [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **10**, **96-101**, **104-105**. В експериментах *in vitro* всі досліджувані сполуки в діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} моль/л пригнічують Fe^{2+} -аскорбатіндуковане вільнорадикальне окиснення ліпідів (ВРОЛ). Згідно з отриманими результатами в ряду [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **10** в експериментах *in vitro* в даному діапазоні концентрацій наявні окремі сполуки, які є ефективнішими антиоксидантами порівняно з тіотриазоліном.

2.2. Гіпоглікемічна активність

Експериментальне дослідження [49] гіпоглікемічної дії {5-[(1,3-тіазолідин-5-ілден)метил]імідазол-4-іл}тіооцтових кислот **97** показало, що серед них є сполуки, які знижують концентрацію глюкози в крові мишей ефективніше, ніж відомий антидіабетичний препарат піоглітазон. Зокрема, {1-5 (3-метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-ілден)-метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо оцтова кислота в дозі 1 мг/кг значно перевершує дію піоглітазону в дозах 1 та 10 мг/кг. Зниження концентрації глюкози в крові мишей після введення характеризує досить швидке настання ефекту і його тривалість. Так, через 3 год рівень глюкози знижувався в середньому на 26,3%, через 5 год – на 35%, і цей ефект тривав впродовж 8 год і довше, в той час як піоглітазон чинив значно менший вплив на рівень глюкози в крові мишей, а тривалість його дії була коротшою.

У роботі [62] вивчено ряд сполук, які є активаторами глюкокінази, і, як наслідок, знижують рівень глюкози у крові. Визначена швидкість активації глюкокінази (γ %) для (S)-2-[(2-(5-бромо-1'-(метоксикарбоніл)спіро[індолін-3,3'-піролідін]-1-ілкарбоксамідо)триазол-5-іл)тіо]оцтової кислоти **108**, яка склала 451 при концентрації випробовуваної сполуки 1 мкмоль/л за умови концентрації глюкози 2,5 ммоль/л (схема 49).

Відомо, що {2-[3-циклогексил-3-{*транс*-4-пропоксициклогексил) уреїдо]тіазол-5-ілсульфоніл} оцтова кислота **109** також є активатором глюкокінази [63]. У патенті [64] описано використання цієї ж сполуки в комбінації з метформіном для більш ефективного лікування цукрового діабету, що приводить до зниження рівня глюкози в крові, підви-

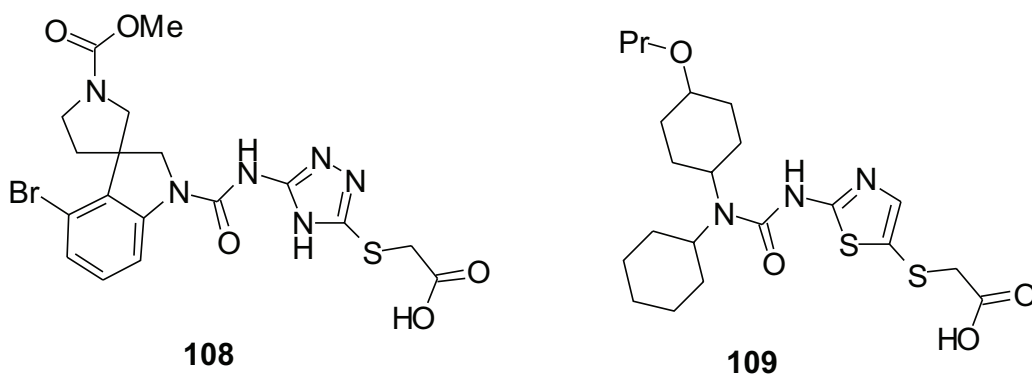
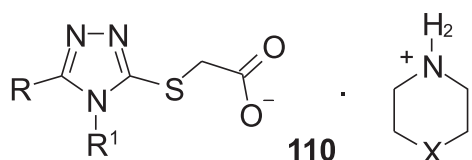


Схема 49



R = 4-піридил, 2-фурил;

R¹ = Ph, 2-MeOC₆H₄; X = CH₂, O

Схема 50

щення чутливості до інсуліну, збільшення ефекту фосфорилування глюкози та підвищення терапевтичної ефективності метформіну.

Вивченню гіпоглікемічних властивостей похідних триазолу присвячена робота [65], предметом дослідження якої стали солі [2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]оцтової кислоти **110**, які знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету 1 типу (схема 50).

2.3. Антимікробна, протигрибкова та протитуберкульозна активність

Вивченню антимікробної та протигрибкової активності функціональних похідних [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот присвячена серія публікацій [48, 51, 55]. За результатами дослідження бактерицидної та фунгіцидної активності встановлено, що похідні [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **96**, **99-101**, **105** чинять помірну біологічну дію на тест-культури різних видів і родів грам-позитивних і грамнегативних бактерій та грибів. Названі речовини пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 15,60-1000 мкг/мл. Дослідниками встановлена висока чутливість мікроорганізмів до досліджуваних сполук з групи [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот **96** (МБсК = 15,60 мкг/мл), в той час як кращу протигрибкову активність проявили [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **105** (МФсК = 31,25 мкг/мл).

Серед похідних [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот знайдені також речовини з протитуберкульозною активністю. Зокрема, авторами [50] досліджена протитуберкульозна дія ({1-арил-5-[(ізонікотиніолгідразоно)метил]-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **98**. Результати дослідження засвідчили, що останні в концентрації 0,05 мкг/мл виявляють високу інгібуючу активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, виділених від вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень, яка дещо перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду.

Результатом пошуку нових антимікробних засобів серед похідних [(імідазол-2-іл)тіо]оцтових кислот став синтез хінолінового естеру **37**, який показав значно вищу, порівняно з тетрацикліном, антибактеріальну активність відносно патогенних штамів *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*. При цьому мінімальна інгібуюча концентрація досліджуваної сполуки проти кишкової палички склала 1,4 мкг/мл, а проти золотистого стафілокока – 1,9 мкг/мл, тоді як чутливість *in vitro* цих же мікроорганізмів до тетрацикліну складала 3,6 мкг/мл та 4,1 мкг/мл відповідно [20].

Авторами [66] вивчена антибактеріальна активність гетерофункціоналізованих меркапто-вмісних похідних азолів проти різних бактеріальних штамів, що належать до грам-позитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus haemolyticus*) і грамнегативних бактерій (*Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*). Сполуки тестували при концентрації 40 мкг/мл, в ролі стандартного препарату для порівняння був використаний стрептоміцин. Результати досліджень показали, що максимальна активність проти всіх бактерій була виявлена серед похідних 4-гідрокси-3-[(імідазол/тетразол-2-іл)тіо]-2*H*-хромен-2-онів **111-114**, що свідчить про важливу біологічну роль у структурі гетероциклу імідазольного та тетразольного ядер (схема 51).

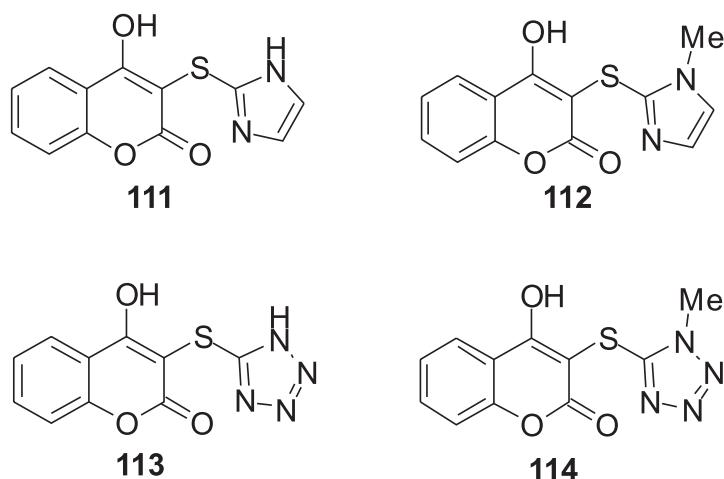


Схема 51

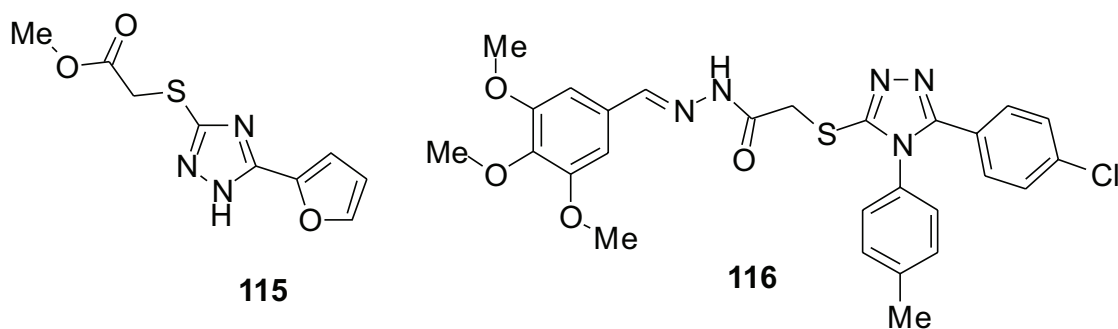


Схема 52

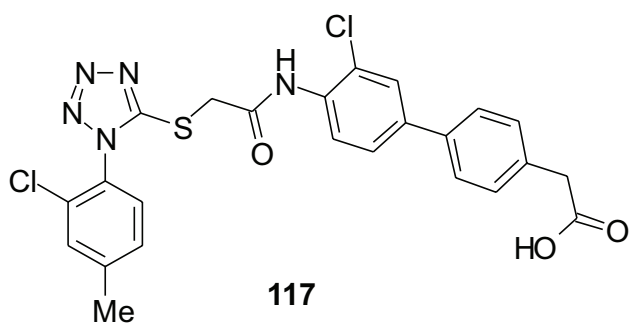


Схема 53

2.4. Протівірусна активність

Серед різних груп протівірусних препаратів важливе місце посідають похідні 1,2,4-триазолу. Встановлено, що відомий лікарський препарат «Тіотриазолін» сприяє поліпшенню клінічної картини хворих на гепатит В та С. Протівірусна активність цього препарату пов'язана, в першу чергу, з його імуномодуючими властивостями.

Протівірусний препарат «Митисазон», який в організмі метаболізує до похідної 1,2,4-триазолу, виявляє виражену протівірусну дію. Разом з тим він малорозчинний у воді та токсичний. Для одержання нових речовин, позбавлених цих недоліків, як вихідні сполуки були обрані похідні 1,2,4-триазолу, які містять у своїй структурі гетероциклічні замісники з атомами нітрогену, оксигену та сульфуру. Синтезовані речовини були менш токсичними, але проблема розчинності залишалась невирішеною. Для кінцевого вирішення проблеми були синтезовані сполуки катіонно-аніонної дії легко розчинні у воді, практично не токсичні та в декілька разів активніші за митисазон. За результатами дослідження встановлено, що піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-три-

азол-3-ілтіо]ацетат **115** пригнічує репродукцію вірусу при застосуванні одночасно з інфікуванням клітинних моношарів вірусом, коли сполука наявна в середовищі культивування впродовж 72 год. При цьому інфекційна активність вірусу в порівнянні з контролем зменшувалась більш ніж на 6,5 lg ТЦД₅₀/мл. Одночасно сполука порівняння тіотриазолін при аналогічному режимі застосування пригнічувала репродукцію вірусу більш ніж на 3,5 lg ТЦД₅₀/мл, що свідчить про більшу протівірусну дію сполуки **115** у порівнянні з тіотриазоліном при даному режимі застосування [67, 68].

У плані пошуку протівірусних препаратів був синтезований гідразид [(1,2,4-триазол-3-іл)тіо] оцтової кислоти **116**, проведено його порівняльні дослідження із озельтамівіром (Таміфлю) і встановлена краща активність відносно 4 сучасних вірусів грипу [69] (схема 52).

В подальших працях [32, 33] була вивчена протівірусна активність амідів тетразолітїооцтової кислоти **117**, який є достатньо ефективним проти штамів ВІЛ-1 дикого типу та є інгібітором зворотної транскриптази мутантного штаму з двома мутаціями резистентності K103N/Y181C (схема 53).

2.5. Аналгетична дія

Серед азолів, функціоналізованих залишками тіооцтової кислоти, були знайдені і похідні з аналгетичною активністю. У патенті [70] зацентована увага на аміді 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-триазоліл-3-тіооцтової кислоти **118**, який разом із протизапальними властивостями характеризується аналгетичним ефектом, рівнозначного за силою дії препаратам порівняння анальгін та диклофенаку натрію (схема 54).

Для оцінки аналгетичної активності похідних 4-гідрокси-3-(фенілтіо)-2H-хромен-2-онів та 4-гідрокси-

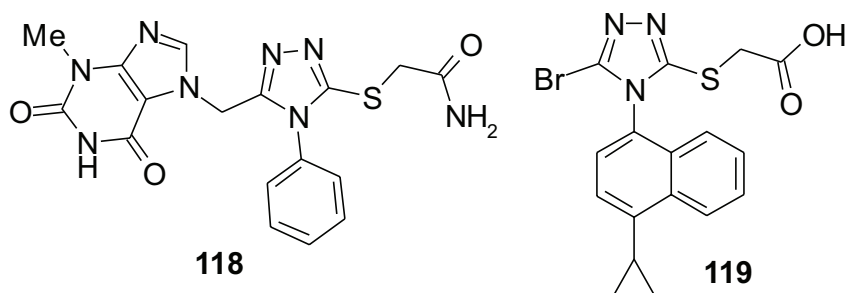


Схема 54

3-[імідазол/тетразол-2-іл)тіо]-2*H*-хромен-2-онів **111** та **114** проведено дослідження на білих мишах, у яких викликали корчі оцтовою кислотою. Виявлено, що болезаспокійливі властивості випробуваних сполук були рівносильними у порівнянні із стандартним препаратом аспірином [66].

У патенті [71] описано використання 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафтил-1-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату **119** у поєднанні з колхіцином у складі засобів терапії подагри для зменшення інтенсивності болю.

Література

1. Mashkovskii M. D. *Drugs. Moscow, "Novaya Volna": Publisher Umerenkov, 2012, pp.917-924.*
2. *Farmaceutychna khimiya: Pidruchnyk / Za zag. red. P. O. Bezuglogo. Vinnytsya: Nova Knyga, 2008, pp.309-354.*
3. Mytny'k Z. N., Kolesny'k Yu. M. *Zaporozhsky'j medy'cynsky'j zhurnal, 2010, T. 12, No.5, pp.7-9.*
4. *Tiotriazolin. Farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primeneniye: Monografiya / I. A. Mazur, N. A. Voloshin, I. S. Chekman, Zaporozhe-Lvov, 2005, 146 p.*
5. *Katritskiy A. Himiya geterosiklicheskih soedineniy / A. Katritskiy, Dzh. Lagovskaya. Moskva: IL, 1963, 288 p.*
6. Iddon B., Khan N., Lim B. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1987, pp.1437-1443.*
7. Chornous V. A., Palamar A. A., Yaremij I. N., Vovk M. V. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2013, T. 47, No.2, pp.28-30.*
8. Mukherjee A., Kumar S., Seth M., Bhaduri A.P. *Ind. J. of Chemistry. Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 28, No.5, pp.391-396.*
9. Crawford D. J. K., Maddocks J. L., Jones D. N., Szawlowski P. *J. of Med. Chem., 1996, Vol. 39, No.14, pp.2690-2695.*
10. Al-Soud Y. A., Al-Masoudi N. A., De Clercq E., Paneccoque C. *Heteroatom Chemistry, 2007, Vol. 18, No.4, pp.333-340.*
11. Toto P., Chenault J., Hakmaoui A. E., Akssira M., Guillaumet G. *Synthetic Communications, 2008, Vol. 38, No.5, pp.674-683.*
12. Galal S. A., Khairat S. H. M., Ragab F. A. F., Abdelsamie A. S., Ali M. M., Soliman S. M., Mortier J., Wolber G. *Eur. J. of Med. Chem., 2014, No.86, pp.122-132.*
13. *Pat. US2012071489 (2012). Заявл.: 16.04.2010. Опубл.: 22.03.2012. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
14. *Pat. EP1775298 (2007). Заявл.: 01.07.2005. Опубл.: 18.04.2007. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
15. Ilyn A. P., Loseva M. V., Vvedensky V. Y., Putsykina E. B., Tkachenko S. E., Kravchenko D. V., Khvat A. V., Krasavin M. Y., Ivachtchenko A. V. *J. Org. Chem., 2006, Vol. 71, No.7, pp.2811-2819.*
16. Dalingier I. L., Vatsadze I. A., Shkineva T. K., Popova G. P., Schvelev S. A. *Mendeleev Communications, 2010, Vol. 20, No.5, pp.253-254.*
17. Dalingier I. L., Vatsadze I. A., Shkineva T. K., Popova G. P., Shevelev S. A., Nelyubina Y. V. *J. of Heterocyclic Chem., 2013, Vol. 50, No.4, pp.911-924.*
18. Buchanan J. G., Jumaah A. O., Kerr G., Talekar R. R., Wightman R. H. *J. of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1991, No.5, pp.1077-1083.*
19. Burger K., Geith K., Hubl D. *Synthesis, 1988, No.3, pp.199-203.*
20. Adb-Alla M. A., Ahmed A. N., El-Zohry M. F., Omar F. A. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1992, Vol. 57, No.7, pp.1547-1552.*
21. *Pat. US4935438 (1990). Заявл.: 29.12.1987. Опубл.: 19.01.1990. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
22. *Pesson M. Bulletin de la Societe Chimique de France, 1961, pp.1581-1585.*
23. *Pat. US20110268801. Заявл.: 30.06.2011. Опубл.: 03.11.2011. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
24. Wang J., Tang W., Fang G., Pan M., Wang S. *J. of the Chinese Chemical Society, 2011, Vol. 58, No.4, pp.463-469.*
25. *Pat. US6342608 B1 (2002). Заявл.: 30.01.2001. Опубл.: 29.01.2002. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
26. Pellei M., Alidori S., Benetollo F., Lobbia G. G., Mancini M., Santini C. *J. of Organometallic Chem., 2008, Vol. 693, No.6, pp.996-1004.*
27. Lumb K. J., DeCarr L. B., Milardo L. F. *J. Med. Chem., Vol. 50, No.9, pp.2264-2268.*
28. *Pat. WO2006/121860 A2 (2006). Заявл.: 05.05.2006. Опубл.: 16.11.2006. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
29. *Pat. WO2006/121904 (2006). Заявл.: 27.10.2006. Опубл.: 16.11.2006. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
30. *Pat. WO2011/37780 (A1) (2011). Заявл.: 14.09.2010. Опубл.: 31.03.2011. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
31. *Pat. WO 2010/135530 A2 (2010). Заявл.: 20.05.2010. Опубл.: 25.11.2010. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
32. Gagnon A., Landry S., Coulombe R., Jakalian A., Guse I., Thavonekham B., Vonpeau P. R., Yoakim C., Simoneau B. *Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, No.19(4), pp.1199-1205.*
33. *Pat. WO 2005/118575 A1 (2005). Заявл.: 30.05.2005. Опубл.: 15.12.2005. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
34. Ahluwalia V. K., Sharma H. R., Tyagi R. *Tetrahedron, 1987, Vol. 43, No.6, pp.1141-1146.*
35. *Pat. EP1939181 A1 (2008). Заявл.: 27.12.2006. Опубл.: 02.07.2008. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>*
36. Maliszewska-Guz A., Wujec M., Pitucha M., Dobosz M., Chodkowska A., Mazur L., Koziol A. E. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 2005, No.70, pp.51-62.*
37. Altintop M. D., Kaplancikli Z. A., Ciftci G. A., Demirel R. *Eur. J. of Med. Chem., 2014, No.74, pp.264-277.*
38. Sayed G. H., Radwan A., Hamed A. A., Boraie W. E. *Bulletin of the Chem. Soc. of Japan, 1993, Vol. 66, No.2, pp.477-482.*
39. *Pat. WO 2014008295 A1 (2014). Заявл.: 02.07.2013. Опубл.: 09.01.2014. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>*
40. Popiolek L., Dobosz M., Chodkowska A., Kosikowska U., Malm A., Mazur L., *J. of Heterocyclic Chem., 2011, No.48, pp.339-346.*
41. Buchanan J., McCaig A., Wightman R. *J. of the Chem. Soc., Perkin Transactions 1, 1990, No.4, pp.955-963.*
42. Attanasi O. A., Foresti F., Liao Z., Serra-Zanetti F. *J. of Org. Chem., 1995, No.60, pp.149-155.*
43. Bakulev V. A., Berseneva V. S., Belskaia N. P., Morzherin Y. Y., Zaitsev A., Dehaen W., Luyten I., Toppet S. *Organic and Biomolecular Chem., 2003, No.1, pp.134-139.*
44. Asgharian-Sheykhi F., Hassanabadi A., Akhgar M. R., Karbalaeei-Harofteh M., Khajehpour E. *J. of Chem. Res., 2013, Vol. 37, No.9, pp.523-525.*
45. Yavari I., Alizadeh A., Anary-Abbasnejad M. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2003, Vol. 178, No.2, pp.269-277.*
46. Gallagher J. F., Coleman C. M., O'Shea D. F. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications, 2002, Vol. 58, No.3, pp.139-141.*
47. Bolgunas S., Clark D. A., Hanna W. S., Mauvais P. A., Pember S. O. *J. of Med. Chem., 2006, Vol. 49, No.15, pp.4762-4766.*
48. Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremij I. M., Burdenyuk I. P., Vovk M. V. *Visnyk farmaciyi, 2013, No.2(74), pp.30-33.*

Висновки

Узагальнені літературні дані щодо методів синтезу та біологічної активності азолів, функціоналізованих фрагментом тіооцтової кислоти. Встановлено, що такого типу сполуки відзначаються широким спектром фармакологічної дії і є основою багатьох лікарських засобів. Наведені факти свідчать про перспективність пошуку нових біоактивних речовин серед похідних азоліл-тіооцтових кислот.

49. Пат. 92647, Україна (2014). Заявл.: 01.04.2014. Опубл.: 26.08.2014. Бюл. №16.
50. Grozav A. M., Chornous V. O., Demydovska S. A., Palamar A. O., Vovk M. V. *Farmaceuty`chny`j zhurnal*, 2012, No.6, pp.61-66.
51. Chornous V. O., Palamar A. O., Grozav A. M., Yaremij I. M., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoyi ta farmacevty`chnoyi ximiyi*, 2013, T. 11, No.4(44), pp.55-60.
52. Maddila S., Palakondur L., Chunduri V. *Der Pharmacia Lettre*, 2010, Vol. 4, No.2, pp.393-402.
53. Steenackers H. P. L., Ermolat'ev D. S., Savaliya B. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2011, Vol.19, No.11, pp.3462-3473.
54. Chornous V. O., Palamar A. O., Grozav A. M., Yaremij I. M., Vovk M. V. *Ukrayins`ky`j biofarmaceuty`chny`j zhurnal*, 2015, No.2, pp.79-84.
55. Chornous V. O., Palamar A. O., Yaremij I. M., Yakovy`chuk N. D., Vovk M. V. *Zaporiz`ky`j medy`chny`j zhurnal*, 2014, No.2(83), pp.103-106.
56. Belenichev I. F., Tishkin V. S., Dunaev V. V. *Sb. nauch. trudov Zaporozhsk. med. instituta*, 1991, pp.323-325.
57. Avramenko M. O., Nesterova N. O., Byelenichev I. F. *Zb. nauk. statej. Zaporizhzhya*, 1997, No.1, pp.3-13.
58. Avramenko N. A., Chekrovskaya L. G., Katkevich R. I. *Sb. nauch. trudov Zaporozhsk. med. instituta*, 1991, pp.255-256.
59. Yarosh O. K., Nagorna O. O., Kucherenko L. I., Bidnenko O. S. *Farmakologiya ta likars`ka toksy`kologiya*, 2014, No.2, pp.64-69.
60. Byelenichev I. F., Pavlov S. V., Kucherenko L. I. *Farmakologiya ta likars`ka toksy`kologiya*, 2014, No.3, pp.3-11.
61. Belenichev I., Pavlov S., Sokolik E., Mazur I., Buhtiyarova N., Kucherenko L. *Molecular Pharmacol.*, 2011, Issue 3, No.1, pp.90-95.
62. Пат. US2014309207 A1 (2010). Заявл.: 27.12.2006. Опубл.: 02.07.2008. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>
63. Пат. US2014309207 A1. Заявл.: 18.12.2012. Опубл.: 16.10.2014. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>
64. Пат. WO2005066145 A1 (2005). Заявл.: 06.01.2005. Опубл.: 21.07.2005. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>
65. Пат. 49481, Україна (2010). Заявл.: 07.12.2009. Опубл.: 26.04.2010. Бюл. №8.
66. Rajesha G., Mahadevan K. M., Satyanarayan N. D., Bhojya Naik S. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 2011, Vol. 186, No.8, pp.1733-1743.
67. Parchenko V. V. *Farmaceuty`chny`j zhurnal*, 2011, No.3, pp.49-53.
68. Пат. 18863, Україна (2006). Заявл.: 13.06.2006. Опубл.: 15.11.2006. Бюл. №11.
69. Пат. WO 2012108794 A3 (2012). Заявл.: 10.12.2011. Опубл.: 26.10.2012. [Електронний ресурс] <http://patentscope.wipo.int>
70. Пат. 61715, Україна (2011). Заявл.: 17.01.2011. Опубл.: 25.07.2011. Бюл. №14.
71. Пат. EP 2560642 A2 (2013). Заявл.: 29.03.2011. Опубл.: 27.02.2013. [Електронний ресурс] <https://data.epo.org>

Надійшла до редакції 21.07.2016 р.