

А.В.Болдашевский

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан», Караганда (E-mail: iosu8990@mail.ru)

1,3-Тиазолидин-4-оны как синтоны в комбинаторном синтезе

Приведены результаты обзора научной литературы последних лет по синтезу и свойствам производных 1,3-тиазолидин-4-онов. Рассмотрены различные синтетические подходы в построении тиазолидинового каркаса молекулы и методы их осуществления. Описаны фармакологические свойства 1,3-тиазолидин-4-онов и перспективы использования их в медицине.

Ключевые слова: синтез и свойства производных 1,3-тиазолидин-4-онов, фармакологические свойства 1,3-тиазолидин-4-онов.

Большой интерес исследователей к химии и фармакологии тиазола, разработке новых методов синтеза его производных и их функционализации связан прежде всего с тем, что пятичленный тиазольный фрагмент, содержащий атомы азота и серы в цикле, является важным фармакофорным сегментом многих лекарственных препаратов, широко используемых в медицине (витамин В₁, норсульфазол и др.) [1]. Среди производных тиазола особое место занимают 1,3-тиазолидин-4-оны, многие из которых проявляют противовирусную, антибактериальную, противоопухолевую активность и являются перспективными в терапии по отношению к вирусу иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1).

За последние 15–20 лет химия тиазолидинонов получила существенное развитие, так как по мере изучения этих соединений постоянно выявляются ценные, а порой и уникальные свойства этих соединений, позволяющие использовать их для различных практических целей в промышленности, сельском хозяйстве и медицине.

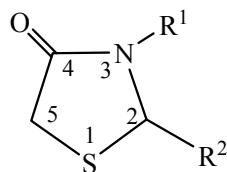
Ряд оригинальных соединений с тиазолидиноновым фрагментом находятся на разных стадиях клинических исследований как потенциальные тиромиметические, противовоспалительные, антимикробные, противовирусные, сердечно-сосудистые, противоишемические, противоопухолевые, тромболитические средства [1–3]. С указанной точки зрения молекула 1,3-тиазолидон-4-она представляет несомненный интерес в качестве так называемого «скаффолда» (молекулярного каркаса) для создания разнообразных биологически активных молекул. С другой стороны, производные 4-тиазолидинона благодаря разносторонней реакционной способности являются «building blocks» для конструирования различных конденсированных и неконденсированных гетероциклических систем.

Это стимулирует интенсивное развитие как методов синтеза, так и исследований химических превращений тиазолидиноновых соединений. Поэтому дальнейшие исследования структур-лидеров («lead compounds») с использованием тиазолидинового каркаса для целенаправленного синтеза новых биологически активных веществ являются перспективными.

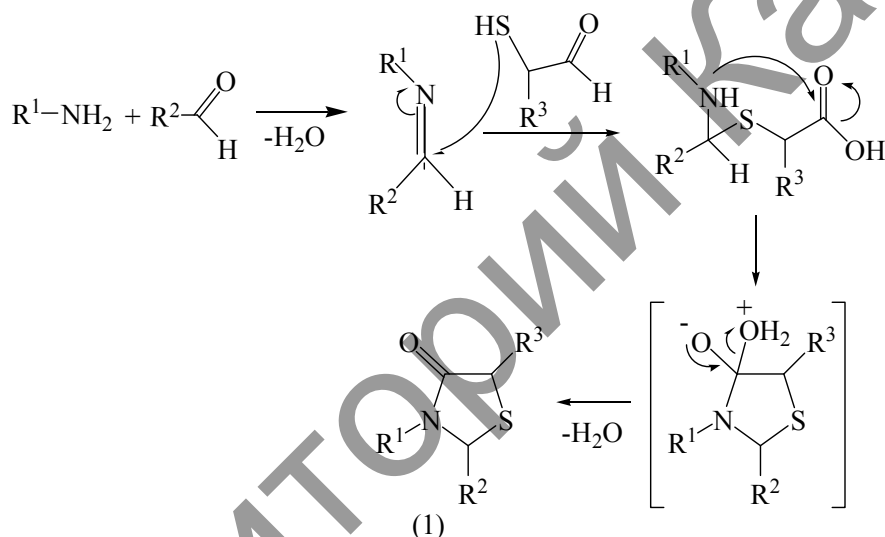
Физико-химические свойства 4-тиазолидинонов. Как правило, 3-незамещенные 4-тиазолидиноны, твердые вещества, имеют высокие температуры плавления и часто плавятся с разложением, но введение заместителей в 3-е положение цикла (у азота) обычно приводит к снижению температуры плавления производных. 4-Тиазолидиноны являются производными тиазолидина с карбонильной группой в четвертом положении цикла.

В тиазолидиноновом цикле наиболее возможно замещение во 2-, 3- и 5-м положениях. Карбонильная группа тиазолидин-4-она весьма инертна, но в некоторых случаях тиазолидин-4-он реагирует с реагентом Лавессона с образованием соответствующих производных 4-тиона [4]. В обзорных рабо-

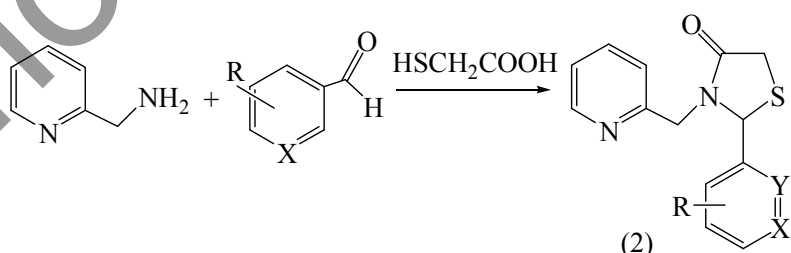
тах [5, 6] имеются данные о различных оптических и геометрических изомерах 4-тиазолидинонов и методах их региоселективного получения. Данные по УФ-, ИК-, ЯМР ^1H -, ^{13}C - и масс-спектрам 4-тиазолидинонов описаны в работах [7–9].



Методы получения 4-тиазолидинонов. Описанные в научной литературе методы получения тиазолидинонов довольно разнообразны и зависят от характера реагирующих веществ [10]. В данном обзоре мы остановимся только на некоторых наиболее важных способах получения 1,3-тиазолидин-4-онов. Основной синтетический способ получения 1,3-тиазолидин-4-онов включает три основных компонента — альдегид (или кетон), амин и меркаптоуксусную кислоту и осуществляется в одну или две стадии. На первой стадии реакции в результате взаимодействия амина с альдегидом образуется шиффово основание, которое далее подвергается нуклеофильной атаке атомом серы и приводит к получению соответствующих тиазолидинонов (1) [11].

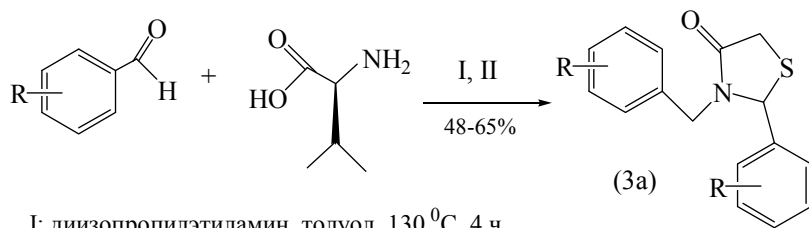


В качестве примера можно также привести двухстадийное взаимодействие смеси арилальдегидов, пиколиламина и меркаптоуксусной кислоты при кипячении в толуоле с азеотропной отгонкой выделяющейся воды, в результате которого образуются соответствующие 2-арил-3-(пиридинил-2-метил)-1,3-тиазолидин-4-оны (2) с выходом от 43 до 98 % [12].



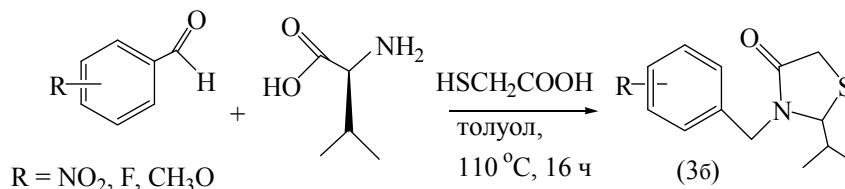
Подробные исследования реакции образования 2-арил-3-бензил-1,3-тиазолидин-4-онов (3а) циклоконденсацией арилальдегида, аминокислоты и меркаптоуксусной кислоты (2:1:3–4 соответственно) проведены в работе [13]. Установлено, что при указанном соотношении реагирующих веществ и в присутствии диизопропилэтиламина при длительном кипячении в толуоле основной продукт образуется с выходом 25–69 %. Авторы также сообщают, что применение микроволнового облучения позволяет сократить время реакции до 10 мин.

Изменение условий реакции при другом соотношении реагирующих веществ и в отсутствие диизопропилэтиламина приводит к тиазолидинону (3б).



I: диизопропилэтиламин, толуол, 130 °С, 4 ч

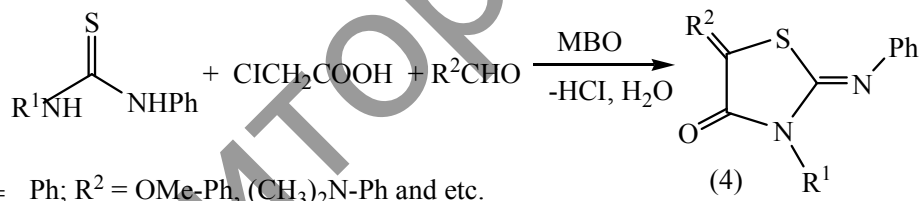
II: HSCH₂COOH, 1 ч



R = NO₂, F, CH₃O

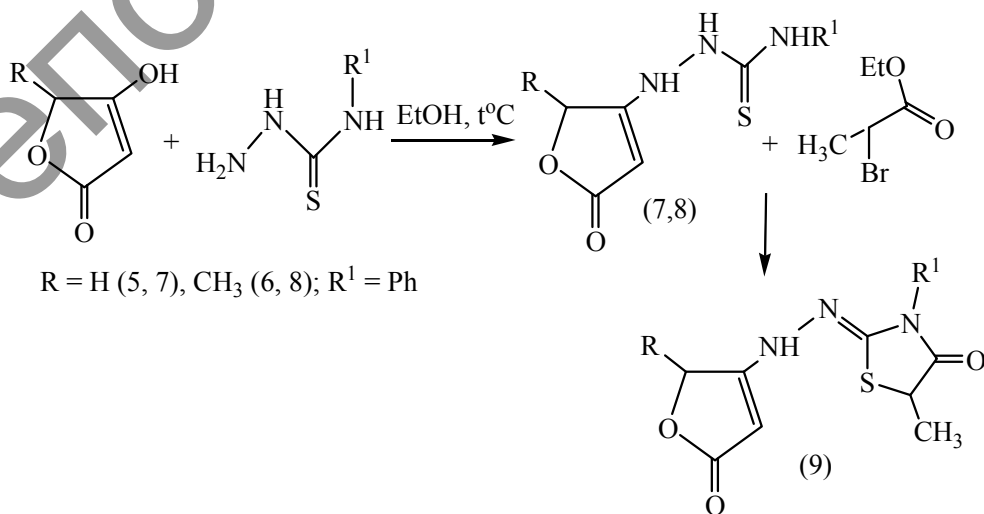
Из анализа литературных данных следует, что выходы 1,3-тиазолидин-4-онов зависят от характера заместителей, распределения электронной плотности в кольце, условий реакции и т.п. На выход конечного продукта оказывает влияние, особенно на стадии внутримолекулярной циклизации, удаление выделяющейся воды. Наиболее распространенный способ предусматривает удаление воды из реакционной среды путем азеотропной отгонки на приборе Дина-Старка или водоотнимающих средств. В работе [14] для ускорения стадии внутримолекулярной гетероциклизации в качестве водоотнимающего средства использовали N,N-дициклогексилкарбодимид, сообщается также о применении безводного γ -феррита как осушителя [15].

Второе направление исследований синтеза 4-тиазолидинонов связано с использованием тиомочевин и её производных. Нагреванием трехкомпонентной смеси, содержащей альдегид, тиомочевину и триэтиламин в хлороформе, с выходом 53 %, получены 2-амино-4-тиазолидиноны [16]. Разработаны условия синтеза различных иминотиазолидинонов с участием тиомочевинных соединений и монохлоруксусной кислоты (4) [17].



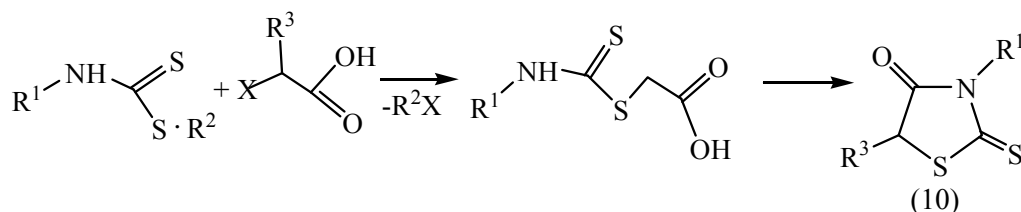
R¹ = Ph; R² = OMe-Ph, (CH₃)₂N-Ph and etc.

В работе [18] авторы провели двухстадийный синтез 4-тиазолидинонов взаимодействием тиосемикарбазидов с енаминолактонами (5, 6) в этаноле при нагревании. Енаминоны (7, 8), получаемые на первой стадии, реагируя с 2-бромпропанатом, образуют 4-тиазолидиноны (9).



R = H (5, 7), CH₃ (6, 8); R¹ = Ph

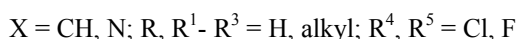
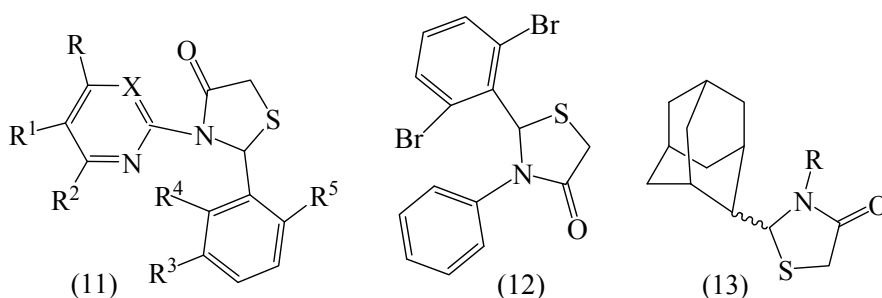
К другим способам синтеза 1,3-тиазолидинон-4-онов можно отнести также дитиокарбаматный синтез замещенных 2-тионо-4-тиазолидинонов (10) [19]. Метод основан на взаимодействии вторичного амина, сероуглерода и галогенуксусной кислоты в щелочной среде по схеме:



В настоящее время в органическом синтезе часто стали применять микроволновое облучение для получения различных классов соединений. Об эффективной комбинации использования ионной жидкости и микроволнового облучения в синтезе 4-тиазолидинонов сообщено в работе [20]. В условиях микроволнового облучения основания Шиффа, получаемые в результате конденсации кетонов и аминов, также легко вступают в реакцию с α -меркаптоуксусной кислотой с образованием 2,2-дизамещенных-4-тиазолидинонов [3]. Десаи с соавт. [21] провели сравнительное исследование взаимодействия шиффовых оснований с тиолактиновой кислотой в условиях конвекционного нагревания и микроволновой активации. Они пришли к выводу, что процент выхода тиазолидинонов при микроволновом облучении больше, чем в условиях традиционного синтеза, при этом и скорость реакции во много раз увеличивается. Имеются сообщения о комбинаторном синтезе библиотеки 4-тиазолидинонов, состоящей из 42000 соединений; приведены также результаты ВЭЖХ и масс-спектрального анализа чистоты продуктов [22, 23].

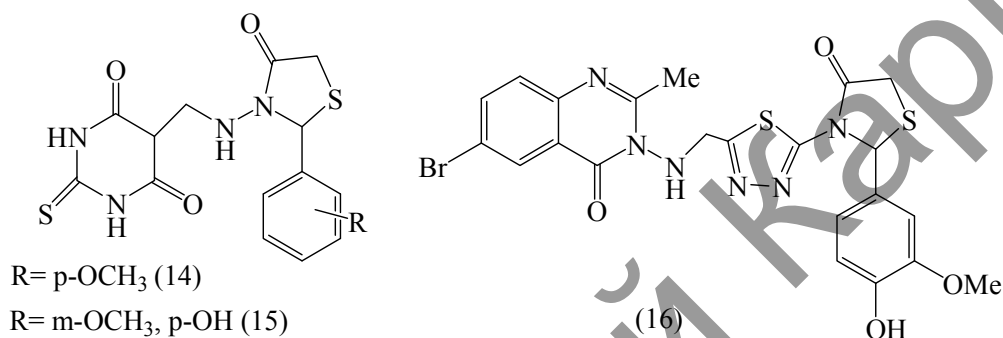
Следует отметить, что использование микроволнового облучения полностью соответствует концепции «Зеленая химия», которая в настоящее время является *de-facto* стандартом промышленной пригодности того или иного процесса в экономически развитых странах. Применение энергии микроволн взамен используемых в настоящее время в большинстве случаев промышленных установок теплоносителей позволило бы значительно упростить технологические схемы производства, исключив все процессы и аппараты, связанные с подготовкой теплоносителя, а также вредные выбросы в атмосферу.

Фармакологические свойства 4-тиазолидинонов. Как отмечено выше [1–3], соединения с тиазолидиноновым ядром широко представлены среди антибактериальных средств. Высокую биологическую активность тиазолидинонов многие авторы связывают с конформационными особенностями их молекулы. Подробно изучена анти-ВИЧ-активность 2,3-диарил-1,3-тиазолидин-4-онов (11) [24]. Эти соединения обладают низкой токсичностью как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Установлено, что анти-ВИЧ-активность соединений (11) зависит от характера заместителей во 2- и 3-м положениях тиазолидинонового ядра. Наличие двух атомов галогена во 2- и 6-м положениях молекулы 2-(2,6-дибромфенил)-3-гетероарил-1,3-тиазолидина ограничивает вращение фенильного кольца и позволяет молекуле принять удобную конформацию «бабочки» [24–26]. Показано наличие некоторой корреляции между положениями атомов галогена в структуре производных 2-(2,6-дибромфенил)-3-гетероарил-1,3-тиазолидин-4-она (12) и их ингибирующей активностью против ВИЧ-РТ [24, 25]. Присутствие у атома азота N-3 2-пиридинил- и 2-пиримидинилового колец усиливает их анти-ВИЧ-активность. Замена этих гетероциклов на фенил, фурфурил, тиазол или тиadiaзол приводит к частичному снижению ВИЧ-ингибирующей активности соединений [25, 26]. Изучена активность 2-адамантилтиазолидинонов-4-онов (13) против ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относительно препарата невирапина [27].

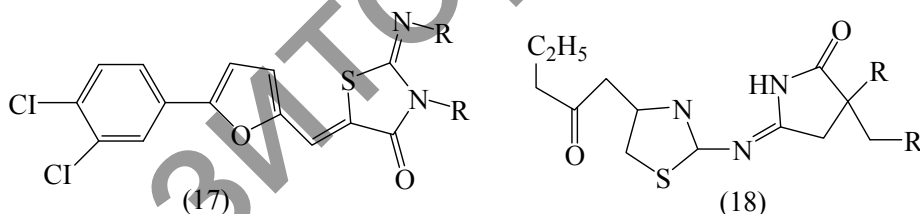


Сообщается о результатах биопрогнозирования анти-ВИЧ-активности большой группы 1,3,4-тиазолидинонов, полученных с помощью известной программы QSAR (Quantative structure-activity relationships) [28]. Исследована возможность прогноза спектра биологической активности соединений в рамках 3D QSAR алгоритмов.

В литературе имеется ряд сообщений, посвященных изучению биологических свойств 4-тиазолидинонов, имеющих различные заместители во 2-, 3- и 4-м положениях их цикла [29–31]. Различные производные 5-[(2-фенил-4-оксотиазолидин-3-ил)амино]-2-оксо-тиобарбитуровой кислоты (14, 15) и 3-(4-[2-алкилфенил-4-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-1,3,4-тиазолил-2-ил) метиламино)-2-метил-6-монозамещенный хиназолин-4(3H)-он (16) [32] были синтезированы и исследованы *in vivo* на противосудорожную активность в дозе 30 мг/кг и на острую токсичность. С учетом результатов анализа этих соединений сделан вывод, что *p*-метоксифенилзамещенные и *m*-метокси-*n*-гидроксифенилзамещенные тиазолидиноновые производные обладают наибольшей активностью по сравнению с остальными производными.

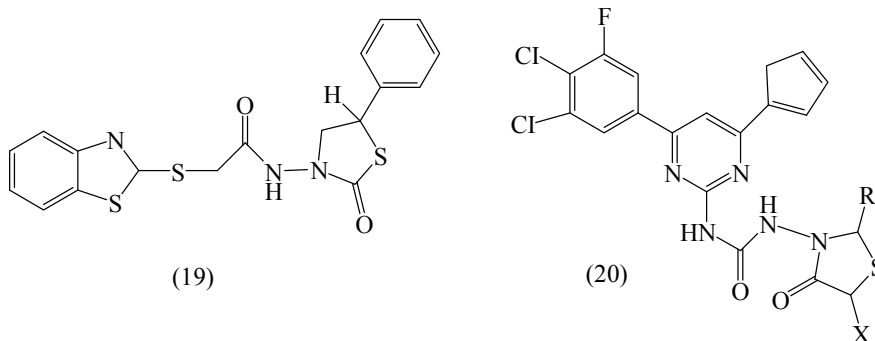


Синтезированы и изучены *in vitro* антибактериальные свойства новых 2-(*n*-толилимينو)-3-(4-толил)-5-[5'-(3,4-дихлорфенил)-2'-фурилен]-4-тиазолидинона (17), 5-замещенных 5-(*N,N*-дизамещенных аминометил)-2-[(4-карбоксиметилтиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидинонов (18) и их производных в отношении различных штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC-12228, *Escherichia coli* ATCC-8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-1539, *Salmonella mirabilis* ATCC-14153 [33].

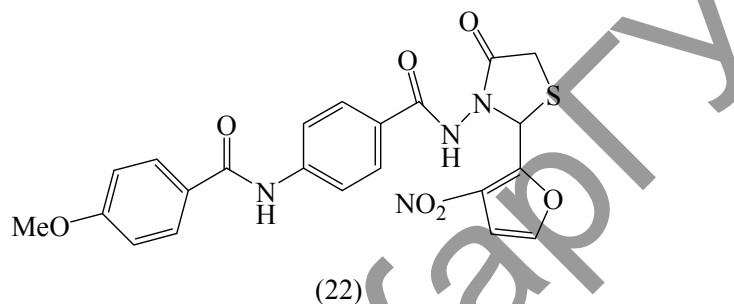
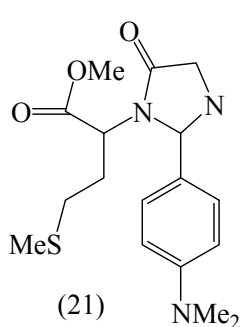


Отмечено эффективное ингибирование развития штаммов у соединений, где R = фенил, 2-метоксифенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-нитрофенил.

Изучен также синтез ряда серосодержащих гетероциклических производных 2-арил-3-[2-(бензтиазолилтио)-ацетамид]-4-оксотиазолидинонов (19) [34] и 2-(фенилзамещенных)-3-[4-(2,4-дихлоро-5-фторфенил)-6-(2-тиенил)пиримидин-2-ил-тиомочевина]-5H/метил/карбоксиметил-4-тиазолидинонов (20). Все соединения прошли первичный скрининг на антибактериальную активность против *Escherichia coli* (Gram-ve), *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* (Gram+ve) [35].

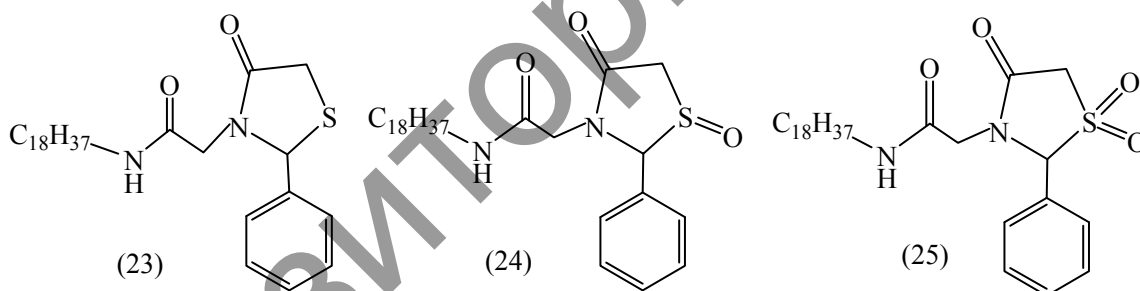


Сообщается о противотуберкулезной активности 1,3-тиазолидин-4-онов (21) как о новом направлении в борьбе против *Mycobacterium tuberculosis*. Высокую активность этих соединений авторы связывают с ингибированием синтеза dTDP-рамнозы и выдвигают гипотезу, что тиазолидиновый каркас может выступать в качестве дифосфатного миметика [36]. В [37] описана высокая противотуберкулезная активность против *Mycobacterium tuberculosis* (MIC > 6,25 мг/мл) соединения (22), имеющего в положениях С-2 и N-3 тиазолидинового каркаса 5-нитрофуранового- и {[4-(4-метоксибензоиламино)бензоил]амино}-заместителей соответственно. Это соединение показало также хорошую активность против ряда бактерий и грибов, таких как *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Basillus sp* и *E.coli*.

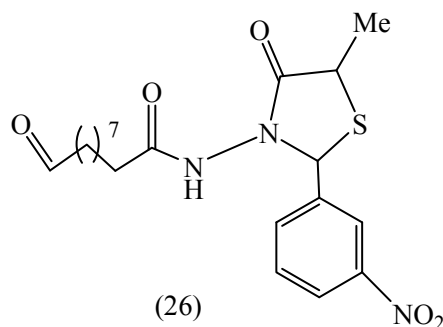


Как следует из анализа данных, 4-тиазолидиноны с заместителями в положениях С-2 и N-3 проявляют наиболее высокую степень ингибирования грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов.

Описан синтез и противоопухолевые свойства новых 2-арил-4-оксо-тиазолидин-3-ил-амидов в ингибировании клеток рака простаты (DU-145, PC-3, LNCaP, PPC-1, TSU) [38]. Среди изученных соединений выявлены три потенциально цитоактивных вещества (23–25), которые показали большую эффективность по сравнению с амидофосфатом серина в уничтожении клеток рака простаты.

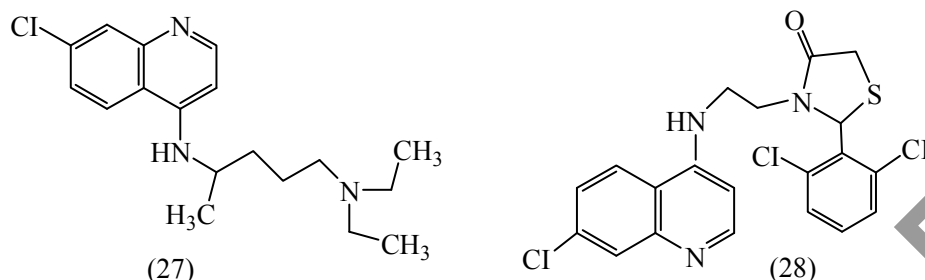


Другое соединение (26) было испытано на 9 видах человеческих раковых клеток, результаты испытаний показали значительную цитотоксическую активность (в концентрации $1,0 \cdot 10^{-4}$ М) относительно клеток рака легких, меланомы и рака почки, где снижение роста раковых клеток составляло 75, 97 и 84 % соответственно [39].

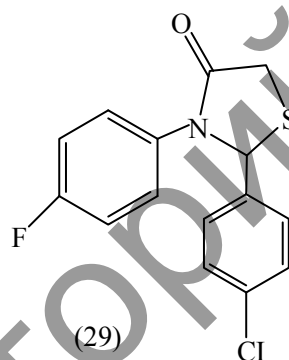


Производные 1,3-тиазолидин-4-она широко исследованы и на противомаларийную активность. В работе [40] сообщается о синтезе тиазолидиноновых аналогов известного противомаларийного препарата хлорохина (27), широко используемого в медицине для профилактики и лечения всех ви-

дов малярии, внекишечного амебиаза, амебного абсцесса печени, хронической и подострой формы системной красной волчанки, склеродермии и др. Все синтезированные производные тиазолидинона прошли скрининговые *in vitro* испытания в отношении штаммов малярии Р. тропической. В изученных условиях соединение (28) показало лучшую ($IC_{50} = 0,039$ мкМ) по сравнению с хлорохином ($IC_{50} = 0,106$ мкМ) противомаларийную активность.



Ряд 1,3-тиазолидин-4-онов, имеющих в С-2 и N-3 положениях тиазолидинонового ядра два ариловых кольца, проявили высокую противовирусную активность [41]. Соединения были изучены на ингибирующее действие на репликацию вируса желтой лихорадки. Среди изученных соединений 2-(4-хлорфенил)-3-(4-фторфенил)-1,3-тиазолидин-4 (29) проявил высокую противовирусную активность против штаммов желтой лихорадки EC_{50} (6,9 мкМ) и CC_{50} (>100 мкМ). По этим показателям соединение (24) превосходит стандартный препарат рибавирин.



Таким образом, представленный материал показывает, что производные 1,3-тиазолидин-4-она обладают разнообразными видами биологической активности, в особенности как антибактериальные и противомикробные средства. Это разнообразие биологических свойств и функциональные возможности тиазолидинового ядра подчеркивает необходимость продолжения работ в этом направлении, что в итоге может привести к созданию новых высокоэффективных лекарственных препаратов, перспективных в лечении заболеваний туберкулезом, СПИДом, малярией и др.

References

- 1 *Ivansky V.I.* Chemistry of heterocyclic compounds. — Moscow: Vysshaya shkola, 1978. — 559 p.
- 2 *Singh S.P., Parmar S.D., Raman K.* Chemistry and biological activity of thiazolidinones // Chem. Rev. — 1981. — Vol. 81. — P. 175–203.
- 3 *Vicini P., Geronikaki A. et al.* Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones // Bioorganic and Medicinal Chemistry. — 2006. — Vol. 14. — P. 3859–3864.
- 4 *Kato T., Ozaki T. et al.* Novel calcium antagonist with both calcium overload inhibition and anti-oxidant activity. 2. Structure activity relationship of thiazolidinone derivatives // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 3134.
- 5 *Larent D.R.St., Dedong Wu Q.G., Serrano-Wu H.* Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones // Tetrahedron letters. — 2004. — Vol. 45. — No. 9. — P. 1907–1910.
- 6 *Gursoy A., Terzioglu N.* Synthesis and isolation of new regioisomeric 4-thiazolidinones and their anticonvulsant activity // Turk. J. Chem. — 2005. — Vol. 29. — P. 247–254.
- 7 *Chizhevskaya I.I., Zavadskaya M.I., Khovratovich N.N.* Synthesis and spectroscopic investigation of some arylazo derivatives of thiazolidin-4-one // Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii (Chemistry of Heterocyclic Compounds). — 1969. — No. 5(1). — P. 52–55.
- 8 *Chizhevskaya I.I., Khovratovich N.N., Kharchenko R.S.* Investigation of the mobility of methylene group hydrogen atoms in the same derivatives of 2-aminothiazolidine-4-one // Khimiya geterotsiklicheskih soedinenii. — 1967. — No. 3(41). — P. 642–646.

- 9 Fabian B., Kudar V. et al. Synthesis, IR, NMR, DFT and X-ray study of ferrocenyl heterocycles from thiosemicarbazones. Part 21: Study on ferrocenes // *J. Organometallic Chemistry*. — 2007. — Vol. 69. — No. 2. — P. 5621–5632.
- 10 D'hooge M., De Kimpe N. Synthetic approaches towards 2-iminothiazolidines: an overview // *Tetrahedron*. — 2006. — Vol. 62. — P. 513–535.
- 11 Singh S.P., Parmar S.S. et al. Chemistry and biological activity of thiazolidinones // *Chem. Rev.* — 1981. — Vol. 81. — P. 175–203.
- 12 Drawanz B.B., Neuenfeldt P.D. et al. One-pot synthesis of 2-aryl-3-(piridin-2-yl-methyl)-1,3-thiazolidine-4-ones // 13-th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. — 2009. — P. 118.
- 13 Cunico W., Capri L.R. et al. An Unexpected Formation of 2-Aryl-3-benzyl-1,3-thiazolidine-4-ones // *Synthesis*. — 2006. — No. 20. — P. 3405.
- 14 Srivastava T., Haq W., Katti S.B. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation // *Tetrahedron*. — 2002. — Vol. 58. — P. 7619–7624.
- 15 Iyengar D.S., Kamaiah J. et al. Synthesis and Crystal Structure of 2-(4-Bromophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1,3-thiazolidine-4-one // *Anal. Sci.* — 2005. — Vol. 21. — P. 191–192.
- 16 Jieping Z., Blanchet J. Reeve's synthesis of 2-imino-4-thiazolidinone from alkyl(aryl)trichloromethylcarbinol revisited, a three-component process from aldehyde, chloroform and thiourea // *Tetrahedron Letters*. — 2004. — Vol. 45. — P. 4449–4452.
- 17 Kasmi-Mir S., Djafri A. et al. One-pot synthesis of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation // *Molecules*. — 2006. — No. 1. — P. 597–602.
- 18 Bouzroua S., Bentarzi Y. et al. A convenient one pot preparation of 4-thiazolidinones from enamino-lactones // *Org. Commun.* — 2010. — No. 3:1. — P. 8–14.
- 19 Cunico W. et al. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidine-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidine-4-ones from valine, arenaldehydes and mercaptoacetic acid // *Tetrahedron Letters*. — 2007. — Vol. 48. — P. 6217–6220.
- 20 Fraga-Dubreuil J., Bazureau J.P. Efficient combination of task-specific ionic liquid and microwave dielectric heating // *Tetrahedron*. — 2003. — Vol. 59. — P. 6121–6130.
- 21 Desai K.R., Mistry K. Microwave assisted synthesis of nitrogen and sulphur containing heterocyclic compounds and their pharmacological evaluation // *Ind. J. Chem.* — 2006. — Vol. 45B. — P. 1762–1766.
- 22 Look G.C. et al. The identification of cyclooxygenase-I inhibitors from 4-thiazolidinone combinatorial libraries // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. — 1996. — Vol. 6. — No. 6. — P. 707–712.
- 23 Munson M.C., Cook A.W. et al. An efficient high speed synthetic route to amino substituted thiazolidinone libraries // *Tetrahedron Letters*. — 1998. — Vol. 39. — P. 7223–7226.
- 24 Monforte P. et al. Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-ones as potent anti-HIV-1 agent // *Bioorg. Med Chem Letters*. — 2001. — Vol. 11. — P. 793–1796.
- 25 Rao A., Balzarini J. et al. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-(thio)one derivatives // *IL Farmaco*. — 2004. — Vol. 59. — P. 33–39.
- 26 Rao A., Balzarini J. et al. Synthesis of new 2,3-diaryl-1,3-thiazolidine-4-ones as anti-HIV agents // *IL Farmaco*. — 2004. — Vol. 57. — P. 747–751.
- 27 Balzarini J., Orzeszko B. et al. Synthesis and anti-HIV studies of 2-admantylsubstituted thiazolidine-4-ones // *Eur. J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 42. — P. 993–1003.
- 28 Ravichandran V., Prashantha Kumar B.R. et al. Predicting anti-HIV activity of 1,3,4-thiazolidinone derivatives: 3D-QSAR approach // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — doi:10.1016/j.ejmech.2008.05.036.
- 29 Dwivedi C., Gupta S.S., Parmar S.S. Substituted thiazolidinones as anticonvulsants // *J. Med. Chem.* — 1972. — Vol. 15. — P. 553–556.
- 30 Malawaska B. New anticonvulsant agents // *Current Topics in Medicinal Chem.* — 2005. — No. 5. — P. 69–85.
- 31 Ulusoy N., Ergen N. et al. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones // *Monatshefte für Chemie*. — 1996. — Vol. 127. — P. 1197–1202.
- 32 Archana S., Kumar A. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazoline-4(3H)-ones as potential anticonvulsant agents // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37. — P. 873–882.
- 33 Altintas H. et al. Synthesis of Mannich bases of some 2,5-disubstitute 4-thiazolidinones and evaluation of their antimicrobial activities // *Turk. J. Chem.* — 2005. — Vol. 29. — P. 425–435.
- 34 Desai K.G., Desai K.R. A facile microwave enhanced synthesis of sulfur-containing 5-membered heterocycles derived from 2-mercaptobenzthiazole over ZnCl₂/DMF and antimicrobial activity evaluation // *J. Sulfur Chemistry*. — 2006. — Vol. 27(4). — P. 315–328.
- 35 Shan T.J., Desai V.A. Synthesis of some novel fluorinated 4-thiazolidinones containing amide linkages and their antimicrobial screening // *ARKIVOC*. — 2007. (xiv). — P. 218–228.
- 36 Babaoğlu K., Page M.A. et al. Novel Inhibitors of an emerging target in mycobacterium tuberculosis, Sustituted thiazolidinones as inhibitors of d'TDP- rhamnose synthesis // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — No. 13. — P. 3227–3230.
- 37 Kucukguzel S., Oruc E.E. et al. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37. — No. 3. — P. 197–206.
- 38 Gududuru V., Hurh E. et al. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidine-3-yl-amides for prostate cancer // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14. — No. 21. — P. 5289–5293.
- 39 Rahman V.P.M., Mukhtar S. et al. Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidine-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40. — P. 173–184.
- 40 Solomon V.R., Haq W. et al. Synthesis and antimalarial activity of side chain modified 4-aminoquinoline derivatives // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50(2). — P. 394–398.

А.В.Болдашевский

1,3-Тиазолидин-4-ондар комбинаторлық синтез синтоны ретінде

Мақалада 1,3-тиазолидин-4-ондардың соңғы жылдарда ғылыми мақалаларда шыққан синтезделу мен қасиеттері мәліметтеріне шолу нәтижелері келтірілген. Тиазолидин молекуласының тұрпатын жасаудағы әр түрлі синтетикалық әдістемелер мен оларды іске асыру жолдары қарастырылады. Сондай-ақ 1,3-тиазолидин-4-ондардың фармакологиялық қасиеттері мен медицинада қолдану болашағы талқыланады.

A.V.Boldachevsky

1,3-Thiazolidin-4-ones as syntones in combinatory synthesis

The article presents a scientific literature review of recent research on the synthesis and properties of 1,3-thiazolidine-4-ones. There are considered various synthetic approaches in the construction of the thiazolidine skeleton and methods of their implementation. Pharmacological properties of 1,3-thiazolidin-4-ones and prospects of their use in medicine are described.