

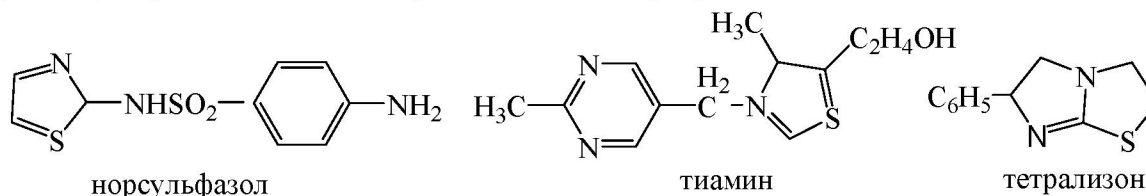
С.Д. ФАЗЫЛОВ, А.В. БОЛДАШЕВСКИЙ, М.Ж. ЖУРИНОВ, А. НУХУЛЫ

1,3-ТИАЗОЛИДИН-4-ОНЫ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА

Институт органического синтеза и углехимии РК, г. Караганда

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 антибактериальные свойства 1,3-тиазолидин-4-онов и перспективы использования их в медицине.

Соединения, содержащие в молекулярной структуре тиазольную группировку, нашли широкое применение в медицинской практике. Это вызвано, во-первых, той исключительной ролью, которую играют в биоэнергетике организма вещества, полученные на их основе. Во-вторых, это разнообразные виды физиологической активности этих соединений: противовоспалительная, противоопухолевая, противовирусная и др. [1,2]. Одним из них является сульфамидный препарат – сульфотиазол (норсульфазол), обладающий сильным бактерицидным действием. Тиазольный цикл входит в состав витамина В1 (тиамина [1]). Сильными антигельминтными свойствами обладает тетрализон, открытый бельгийским ученым Янсеном [1-3]:



С химической точки зрения тиазольные соединения, благодаря своим разнообразным химическим свойствам, являются отличными исходными субстратами для формирования комбинаторных рядов гетероциклических соединений и моделирования структуры потенциальных биологически активных соединений, что и определяет высокую практическую значимость исследований в данном направлении. С другой стороны, различные производные тиазолов интересны с точки зрения таких классических вопросов теоретической органической химии, как реакционная способность, таутомерия, конформационный анализ и особенности электронного строения данных систем.

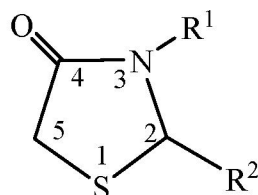
Среди производных тиазола особое место занимают 1,3-тиазолидин-4-оны, многие из которых проявляют противовирусную, антибактериальную, противоопухолевую активность и являются перспективными в терапии по отношению к вирусу иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1).

За последние 15-20 лет химия тиазолидинонов получила существенное развитие, обусловленное использованием этих соединений в качестве ценных синтонов в поиске и синтезе новых биологически активных веществ.

Пятичленный тиазолидиноновый фрагмент, содержащий атомы азота и серы в цикле, является важным фармакофорным сегментом многих антибактериальных, противовирусных, пестицидных и др. биологически активных препаратов [1]. 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]. По мере изучения этих соединений постоянно выявляются ценные, а порой и уникальные, свойства, позволяющие использовать их для различных практических целей в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. С указанной точки зрения несомненный интерес представляет 4-тиазолидинон, который используется в фармацевтической химии 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.

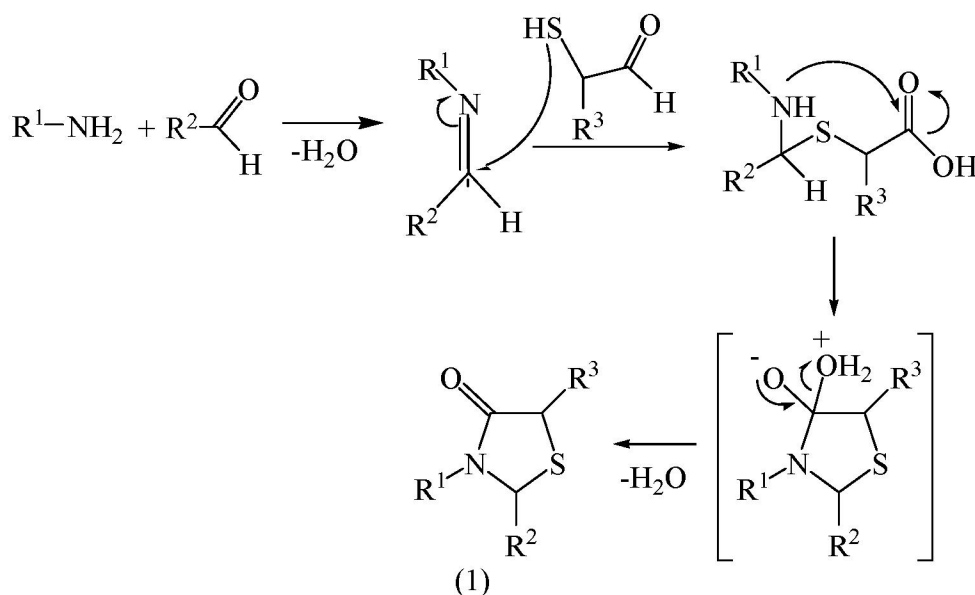
Это стимулирует интенсивное развитие как методов синтеза, так и исследований химических превращений тиазолидиноновых соединений. Поэтому дальнейшие исследования структур-лидеров («lead compounds») с использованием тиазолидинового каркаса для целенаправленного синтеза новых биологически активных веществ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

Физико-химические свойства 4-тиазолидинонов. 3-незамещенные 4-тиазолидиноны, как правило, 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.

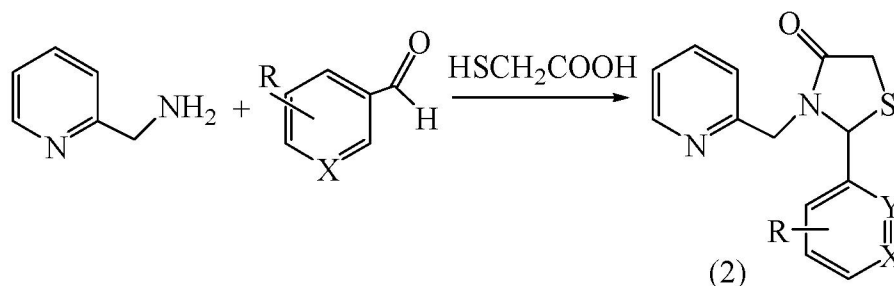


В тиазолидиноновом цикле наиболее возможна замена во 2, 3 и 5 положениях. Карбонильная группа тиазолидин-4-она весьма инертна, но в некоторых случаях тиазолидин-4-он реагирует с реагентом Лавессона с образованием соответствующих производных 4-тиона [4]. В обзорных работах [5,6] имеются данные о различных оптических и геометрических изомерах 4-тиазолидинонов и методах их региоселективного получения. Данные по УФ-, ИК -, ЯМР¹H-¹³C- и масс-спектрах 4-тиазолидинонов описаны в работах [7-9].

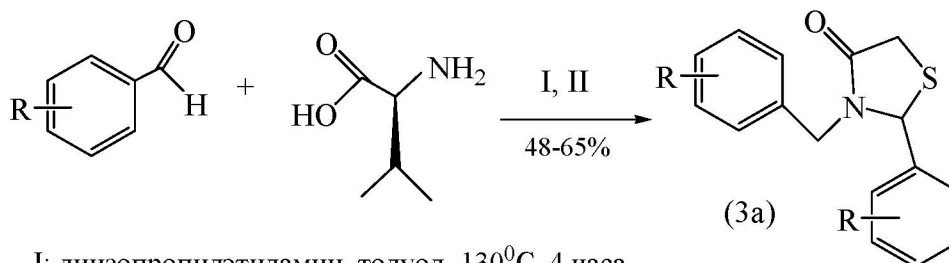
Методы получения 4-тиазолидинонов. Методы получения тиазолидинонов довольно разнообразны и зависят от характера реагирующих веществ и широко описаны в научной литературе [10]. В данном обзоре мы остановимся на некоторых наиболее важных способах получения 1,3-тиазолидин-4-онов. Основной синтетический способ получения 1,3-тиазолидин-4-онов включает три основных компонента – альдегидов (или кетонов), аминов и меркаптоуксусной кислоты, и осуществляется в одну или две стадии. На первой стадии реакции в результате взаимодействия амина с альдегидом образуется шиффовое основание, которое далее подвергается нуклеофильной атаке атомом серы, приводя к получению соответствующих тиазолидинонов (1) [11].



В качестве примера можно привести двухстадийное взаимодействие смеси арилальдегидов, пиколиламина и меркаптоуксусной кислоты при кипячении в толуоле с азеотропной отгонкой выделяющейся воды, которое приводит к образованию соответствующих 2-арил-3-(пиридинил-2-метил)-1,3-тиазолидин-4-онов (2) с выходом от 43 до 98% [12].



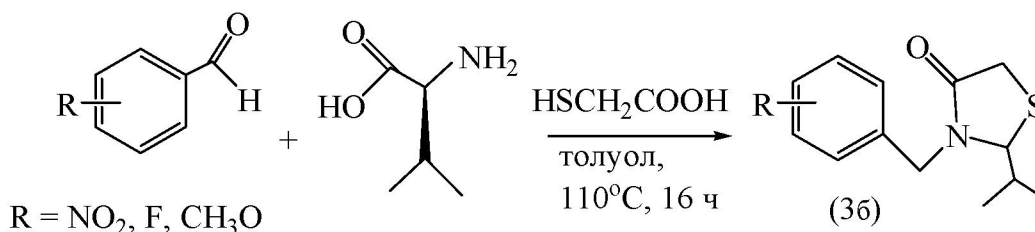
Подробные исследования реакции образования 2-арил-3-бензил-1,3-тиазолидин-4-онов (3a) циклоконденсацией ариальдегида, аминокислоты и меркаптоуксусной кислоты (2:1:3-4 соответственно) проведены в работе [13]. Установлено, что при указанном соотношении реагирующих веществ и присутствии диизопропилэтиламина 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.



I: диизопропилэтиламин, толуол, 130°C, 4 часа

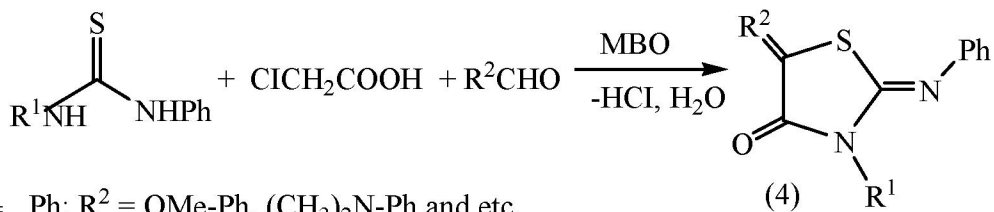
II: HSCH₂COOH, 1 час

Изменение условий реакции при другом соотношении реагирующих веществ и отсутствии диизопропилэтиламина приводит к тиазолидину (3б).

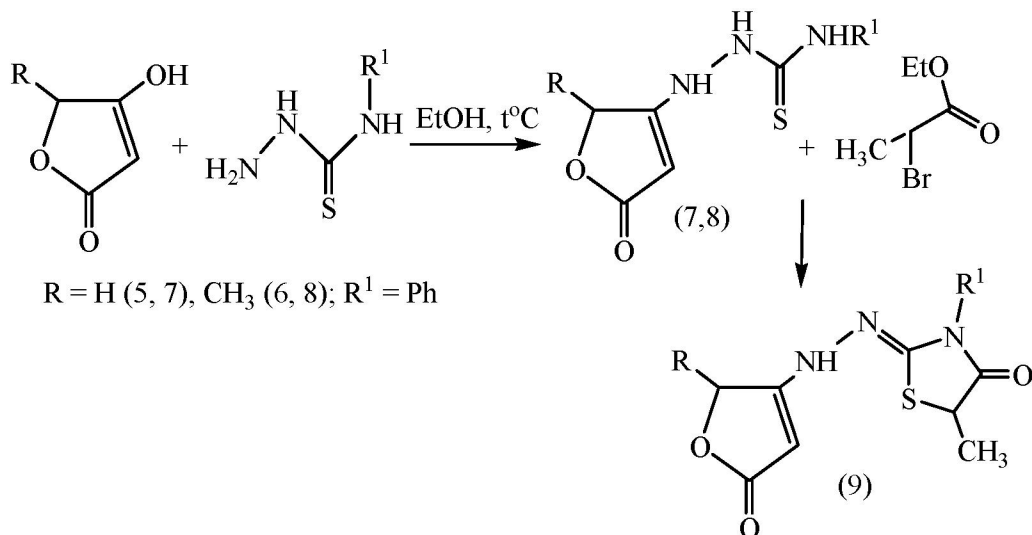


Из анализа литературных данных следует, что выходы 1,3-тиазолидин-4-онов зависят от характера заместителей, распределения электронной плотности в кольце, условий реакции и т.п. На выход конечного продукта оказывает влияние, особенно на стадии внутримолекулярной циклизации, удаление выделяющейся воды. 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-дициклогексилкарбодиимид, сообщается также о применении безводного γ -феррита как осушителя [15].

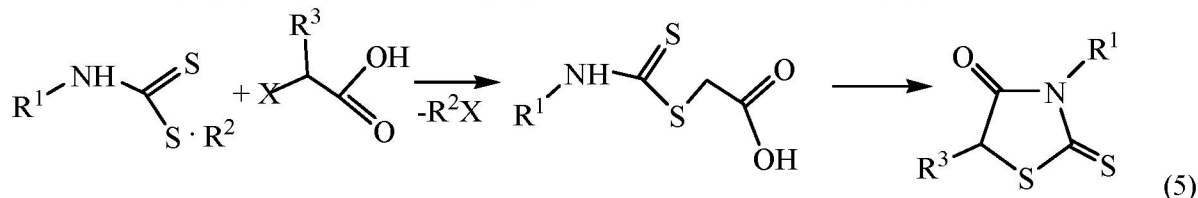
Второе направление исследований синтеза 4-тиазолидинонов связано с использованием тиомочевины и его производных. Нагреванием трехкомпонентной смеси, содержащей альдегида, тиомочевину и триэтиламина в хлороформе с выходом 53% получены 2-амино-4-тиазолидиноны [16]. Разработаны условия синтеза различных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



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).



К другим способам синтеза 1,3-тиазолидинон-4-онов можно отнести также дитиокарбаматный синтез замещенных 2-тионо-4-тиазолидинонов (5) [19]. Метод основан на взаимодействии вторичного амина, сероуглерода и галогенуксусной кислоты в щелочной среде по схеме:

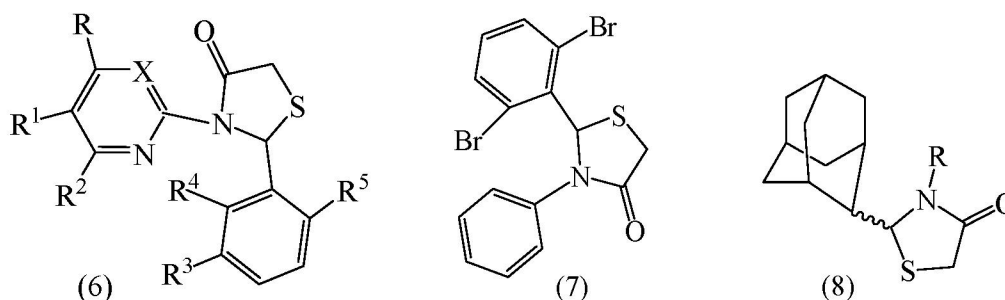


В настоящее время в органическом синтезе часто стали применять микроволновое облучение для получения различных классов соединений. Об эффективной комбинации использования ионной жидкости и микроволнового облучения в синтезе 4-тиазолидинонов сообщено в работе [20]. В условиях микроволнового облучения, 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 42 000 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 большинстве 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.

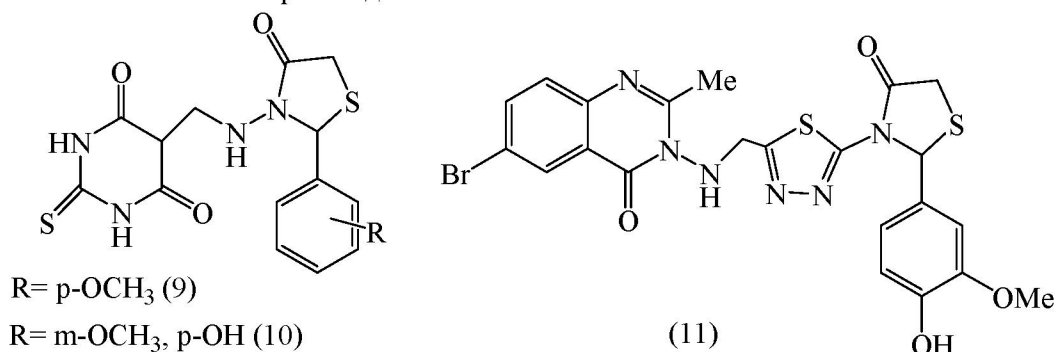
Фармакологические свойства 4-тиазолидинонов. Как отмечено выше [1-3], соединения с тиазолидиноновым ядром широко представлены среди антибактериальных средств. Высокую биологическую активность тиазолидинонов многие авторы связывают с конформационными особенностями их молекулы. Подробно изучена анти-ВИЧ активность 2,3-диарил-1,3-тиазолидин-4-онов (6) [24]. Эти соединения обладают низкой токсичностью как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Установлено, что анти-ВИЧ активность соединений (6) зависит от характера заместителей во 2 и 3 положениях тиазолидинонового ядра. Наличие двух атомов галогена во 2- и 6-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 (7) 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-адамантил-тиазолидинонов-4-онов (8) против ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относительно препарата невирапина [27].



X = CH, N; R, R¹ - R³ = H, alkyl; R⁴, R⁵ = Cl, F

Сообщается о результатах биопрогнозирования анти-ВИЧ-активности большой группы 1,3,4-тиазолидинонов, осуществленных 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-положениях их цикла [29-31]. Производные 5-[(2-фенил-4-оксотиазолидин-3-ил)амино]-2-оксо-тиобарбитуровой кислоты (9,10) и 3-({4-[2-алкилфенил]-4-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил}-1,3,4-тиазолил-2-ил)метиламино)-2-метил-6-моно-замещенных-хиназолин-4(3H)-он (11) [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*-метоксифенил замещенные и *m*-метокси-*n*-гидроксифенил замещенные тиазолидиноновые производные обладают наибольшей активностью по сравнению с остальными производными.

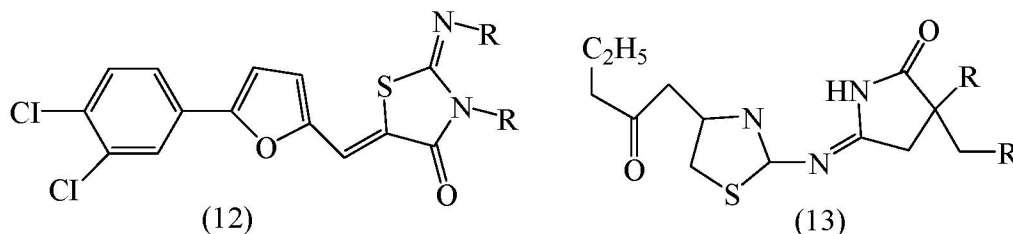


R = *p*-OCH₃ (9)

R = *m*-OCH₃, *p*-OH (10)

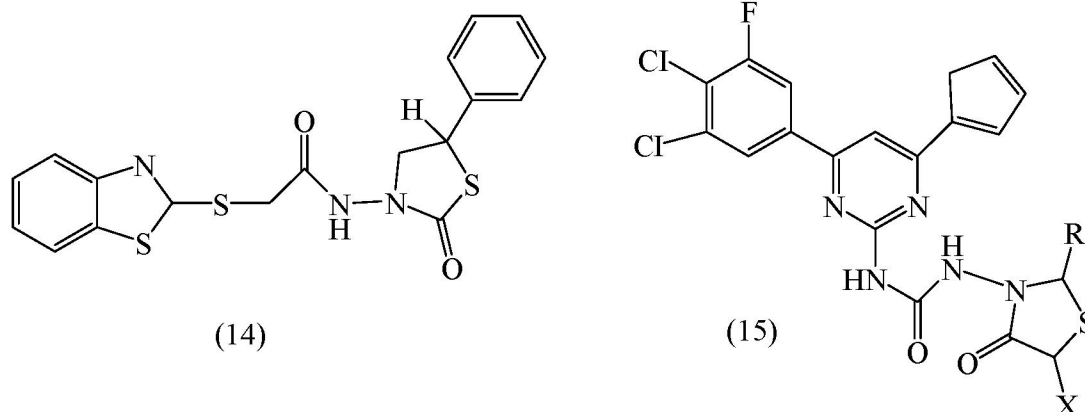
(11)

Синтезированы и изучены *in vitro* антибактериальные свойства новых 2-(*n*-толилимину)-3-(4-толил)-5-[5'-(3,4-дихлорфенил)-2'-фуриден]-4-тиазолиди-нона (12), 5-замещенных 5-(N,N-дизамещенныхаминометил)-2-[(4-карбоксиметилтиазол-2-ил)имино]-4-тиазолидинонов (13) и их производных в отношении различных штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1539, *Salmonella mirabilis* ATCC 14153 [33].

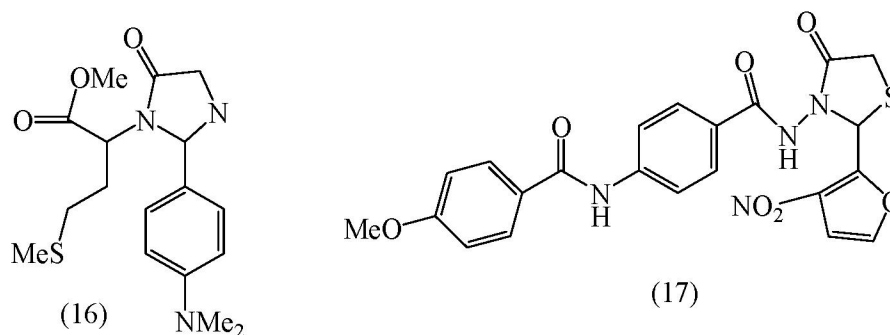


Отмечено эффективное ингибирование развития штаммов у соединений, где R = фенил, 2-метоксифенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-нитрофенил.

Изучен также синтез ряда серосодержащих гетероциклических производных 2-арил-3-[2-(бензтиазолилтио)-ацетамид]-4-оксотиазолидинонов (14) [34] и 2-(фенилзамещенных)-3-[4-(2,4-дихлоро-5-фторфенил)-6-(2-тиенил)пиримидин-2-ил-тиомочвино]-5Н/метил/карбоксиметил-4-тиазолидинонов (15). Все соединения прошли первичный скрининг на антибактериальную активность против *Escherichia coli* (Gram-ve), *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* (Gram+ve) [35].

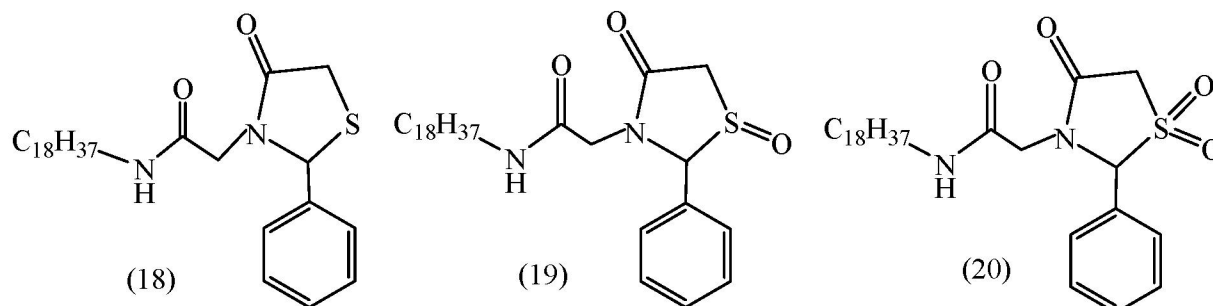


Сообщается о противотуберкулезной активности 1,3-тиазолидин-4-онов (16) как о новом направлении в борьбе против *Mycobacterium tuberculosis*. Высокую активность этих соединений авторы связывают с ингибированием синтеза dTDP-рамнозы и выдвинули гипотезу, что тиазолидиновый каркас может выступать в качестве дифосфатного миметика [36]. Описана [37] высокая противотуберкулезная активности против *Mycobacterium tuberculosis* (MIC > 6.25 мг/мл) соединения (17), имеющего в положениях C-2 и N-3 тиазолидинового каркаса 5-нитрофуранового-и {[4-(4-метоксибензоиламино)бензоил]амино}-заместителей соответственно. Это соединение показало также хорошую активность против ряда бактерии и грибов, таких как *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Staphylococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Bacillus sp* и *E.coli*.

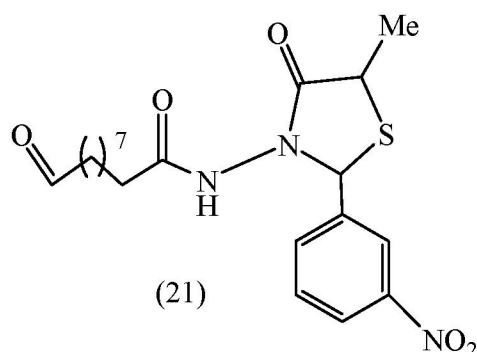


Как следует из анализа данных, 4-тиазолидиноны с заместителями в положениях С-2 и N-3, проявляют наиболее высокую степень ингибирования грамположительных и грамотрицательных бактерии и грибов.

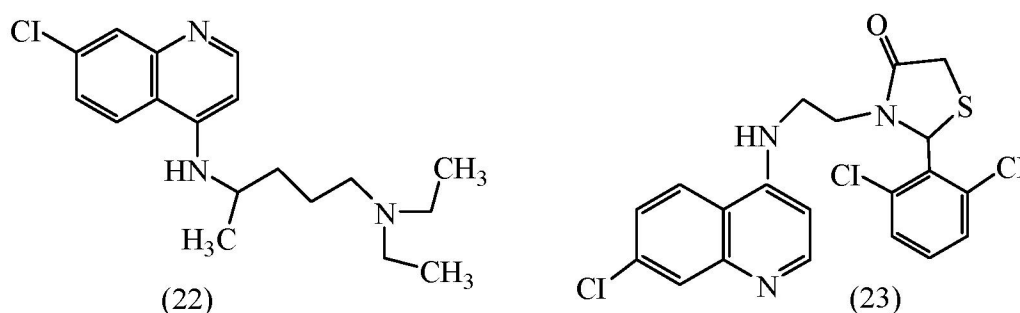
Описан синтез и противоопухолевые свойства новых 2-арил-4-оксо-тиазолидин-3-ил-амидов в ингибировании клеток рака простаты (DU-145, PC-3, LNCaP, PPC-1, TSU) [38]. Среди изученных соединений выявлены три потенциально цитоактивных вещества (18-20), которые показали большую эффективность по сравнению с амидофосфатом серина в уничтожении клеток рака простаты.



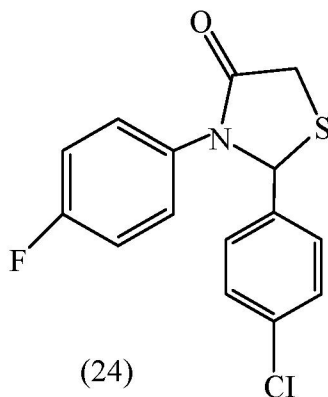
Другое соединение (21) было испытано на 9 видах человеческих раковых клеток, и показал значительную цитотоксическую активность (в концентрации $1,0 \cdot 10^{-4}$ М) относительно клеток рака легких, меланомы и рака почки, где снижение роста раковых клеток составляли 75%, 97% и 84% соответственно.



Производные 1,3-тиазолидин-4-она широко исследованы на антималярийную активность. В работе [40] сообщается о синтезе тиазолидиноновых аналогов известного противомаларийного препарата хлорохина (22), широко используемого в медицине для профилактики и лечения всех видов малярии, внекишечного амебиаза, амёбного 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 (23) 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 при С-2 и N-3 положениях тиазолидинового ядра две ариловые 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 (24) 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. -М.: Высшая школа, 1978. 559 с.
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. and et. 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., Tamura K., Suzuki Y., Akima M., Ohi N. 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., DedongWu Q.G., Serrano-Wu H. Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones // Tetrahedron letters. 2004. Vol.45. №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., Zavadsкая M.I., Khovratovich N.N. Synthesis and spectroscopic investigation of same arylazo derivatives of thiazolidin-4-one // Khimiya geterotsiklicheskich soedineni. 1969. №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 same derivatives of 2-aminothiazolidin-4-one // Khimiya geterotsiklicheskich soedineni. 1967. №3(41). P.642-646.
9. Fabian B., Kudar V., Csampai A. 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.692. 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., Raman K., Stenberg V.I. Chemistry and biological activity of thiazolidinones // Chem. Rev. 1981. Vol.81. P.175-203.
12. Drawanz B.B., Neuenfeldt P.D. Gouvea D.P., Duval A.R. Cunico W. One-pot synthesis of 2-aryl-3-(piridin-2-yl-methyl)-1,3-thiazolidin-4-ones // 13-th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2009. P.118.
13. Cunico W., Capri L.R., Gomes C.R.B., Sizilio R.H., Wardell M.S.V.S. An Unexpected Formation of 2-Aryl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones // Synthesis. 2006. №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., Gaonkar S.L., Anandalwar S.M. Synthesis and Crystal Structure of 2-(4-Bromophenyl)-3-(4-methylphenyl)-1,3-thiazolidin-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., Paquin L., Hamelin J., Rahmouni M. One-pot synthesis of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation // *Molecules*. 2006. №1. P.597-602.
18. Bouzroua S., Bentarzi Y., Kaoua R. Et al. A convenient one pot preparation of 4-thiazolidinones from enaminolactones // *Org. Commun*. 2010. №3:1. P.8-14.
19. Cunico W. et al. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenealdehydes 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. №6. P.707-712.
23. Munson M.C., Cook A.W., Josey J.A., Rao C. 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-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agent // *Bioorg. Med Chem Letters*. 2001. Vol.11. P.793-1796.
25. Rao A., Balzarini J., Carbone A. et al. Synthesis and anti-HIV activity of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-(thi)one derivatives // *IL Farmaco*. 2004.Vol.59. P.33-39.
26. Rao A., Balzarini J., Carbone A. et al. Synthesis of new 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents // *IL Farmaco*. 2004.Vol.57. P.747-751.
27. Balzarini J., Orzeszko B., Maurin J.K., Orzesko A. 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., Sankar S., Agrawal K. 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. N5. P.69-85.
31. Ulusoy N., Ergen N., Ekinci A.C. Ozer H. Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones // *Monatshefte fur Chemie*. 1996. Vol.127. P.1197-1202.
32. Archana S.J., Kumar A. Synthesis of newer thiadiazolyl and thiazolidinonyl quinazolin-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. Babaoglu, K.; Page, M. A.; Jones, V.C; McNeil, M. R.; Dong, C.; Naismith, J. H.; Lee, R. E. Novel Inhibitors of an emerging target in mycobacterium tuberculosis, Sustituted thiazolidinones as inhibitors of d'TDP- rhamnose synthesis // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2003. №13. P.3227-3230.
37. Kucukguzel, S.; Oruc, E. E.; Rollas, S.; Sahin, F.; Ozbek, A. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds // *Eur. J. Med. Chem*. 2002. Vol.37. №3. P.197-206.
38. Gududuru V., Hurh E., Dalton J. T., Miller D. D. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3yl-amides for prostate cancer // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2004. Vol.14. № 21. P.5289–5293.
39. Rahman V. P. M., Mukhtar S., Ansari W. H., Lemiere G. Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-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., Srivastava K., Puri S.K., Katti S.B. Synthesis and antimalarial activity of side chain modified 4-aminoquinoline derivatives // *J. Med. Chem*. 2007. Vol.50(2). P.394-398.
41. Sriram D., Yogeewari P., Kumar T.G.A. Chemistry and Biological Activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci*. 2005. №8. P.426-428.

Фазылов С.Д., Болдашевский А.В., Жұрынов М.Ж., Нұхұлы А.

1,3-ТИАЗОЛИДИН-4-ОНДАР: СИНТЕЗДЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН ҚАСИЕТТЕРІ

«ҚР Органикалық синтез және көмір химиясы институты», ЖШС Қарағанды

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. Мақалада 1,3-тиазолидин-4-ондардың фармакологиялық қасиеттері мен медицинада қолдану болашағы талқыланады.

Fazylov S.D., Boldachevski A.B., Zhurinov M.Zh., Huchuly A.

1,3-THIAZOLIDINE-4-ONES: METHODS OF SYNTHESIS AND PROPERTIES»

LTD «Institute of organic chemistry and coalchemistry Republics of Kazakhstan», Karaganda

The review of scientific of the last years on synthesis and properties of derivatives 1,3-thiazolidin-4-ones is provided. Various synthetic approaches in creation of the thiazolidines framework of the molecule and methods of their implementation are considered. Pharmacological properties 1,3-thiazolidin-4-ones and prospects of their use in medicine are described.