



Синтез нових 5-заміщених 2-піразолітiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

I. М. Юшин^{A,C,D}, А. В. Лозинський^{B,C}, О.-М. В. Федусевич^{B,C}, О. Я. Вовчук^{B,C}, Р. Б. Лесик^{*A,D,E,F}

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Одна з ефективних стратегій у створенні потенційних «лікоподібних» молекул – використання методу молекулярної гібридизації, що ґрунтується на поєднанні кількох фармакологічно привабливих скафолдів в одній молекулі. Основним аргументом використання такого підходу є поліфармакологічна теорія, що базується на взаємодії гібридної молекули з кількома біомішенями на основі селективності та результуючого зниження токсичності.

Мета роботи – синтез ряду нових 5-заміщених 2-піразолітiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали та методи. Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, виконали фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук (спектроскопія ¹H ЯМР).

Результати. Синтез нових 5-ен-2-піразолітiazол-4-онів здійснили в умовах трикомпонентної реакції [2+3]-циклоконденсації 3-метил-5-арил-4,5-дигідропіразол-1-карботіамідів із монохлороцтовою кислотою та відповідними карбонільними сполуками в середовищі оцтової кислоти. Структура синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом і методом ¹H ЯМР-спектроскопії.

Висновки. У результаті хімічних перетворень на основі гібрид-фармакофорного підходу синтезували бібліотеку нових тiazол-піразолінових кон'югатів для вивчення надалі протиракової активності за програмою DTP NCI Національного інституту раку, США.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

I. M. Yushyn, A. V. Lozynskyi, O.-M. V. Fedusevych, O. Ya. Vovchuk, R. B. Lesyk

One of the effective strategies in potential “drug-like” molecules design is using a molecular hybridization approach based on the combination of several pharmacological scaffolds in one molecule. The main argument for using this approach is a polypharmacological theory based on the interaction of mentioned hybrid molecules with multiple bio-targets based on selectivity and the resulting reduction of toxicity.

The aim of the work is to synthesize a number of new 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds.

Materials and methods. Organic synthesis, ¹H NMR spectroscopy.

Results. The synthesis of new 5-ene-2-pyrazolylthiazol-4-ones was carried out via a three-component [2+3]-cyclocondensation reaction of 3-methyl-5-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothiamides with chloroacetic acid and the corresponding carbonyl compounds in acetic acid medium. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy.

Conclusions. As a result of chemical transformations, a library of new thiazole-pyrazoline conjugates was synthesized based on a hybrid-pharmacophore approach to further anticancer activity evaluation within the DTP NCI protocol.

Key words: hybrid-pharmacophore approach, thiazolo-pyrazoline conjugates, [2+3]-cyclocondensation reaction, NMR spectroscopy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 214–218

Синтез новых 5-замещенных 2-пиразолилтиазол-4-онов как потенциальных биологически активных соединений

И. М. Юшин, А. В. Лозинский, О.-М. В. Федусевич, О. Я. Вовчук, Р. Б. Лесык

Одна из эффективных стратегий в создании потенциальных биологически активных молекул – использование метода молекулярной гибридизации, основанной на сочетании нескольких фармакологически привлекательных скаффолдов в одной молекуле. Основным аргументом использования такого подхода является полифармакологическая теория, основанная на взаимодействии гибридной молекулы с несколькими биомішенями на основе селективности и результующего снижения токсичности.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207117>

УДК 616-093+547.789
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207117](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207117)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 214–218

Ключові слова: гібрид-фармакофорний підхід, тiazоло-піразолінові кон'югати, [2+3]-циклоконденсація, спектроскопія ЯМР.

*E-mail: roman.lesyk@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.04.2020 // Після доопрацювання: 27.04.2020 // Прийнято до друку: 05.05.2020

Цель работы – синтез ряда новых 5-замещенных 2-пирозолиптиазол-4-онов как потенциальных биологически активных соединений.

Материалы и методы. В ходе исследования использованы методы органического синтеза, проведен физико-химический анализ синтезированных соединений (спектроскопия ^1H ЯМР).

Результаты. Синтез новых 5-ен-2-пирозолиптиазол-4-онов осуществлен в условиях трехкомпонентной реакции [2+3]-циклоконденсации 3-метил-5-арил-4,5-дигидропирозол-1-карботиамидов с монохлоруксусной кислотой и соответствующими карбонильными соединениями в среде уксусной кислоты. Структура синтезированных соединений подтверждена элементным анализом и методом ^1H ЯМР спектроскопии.

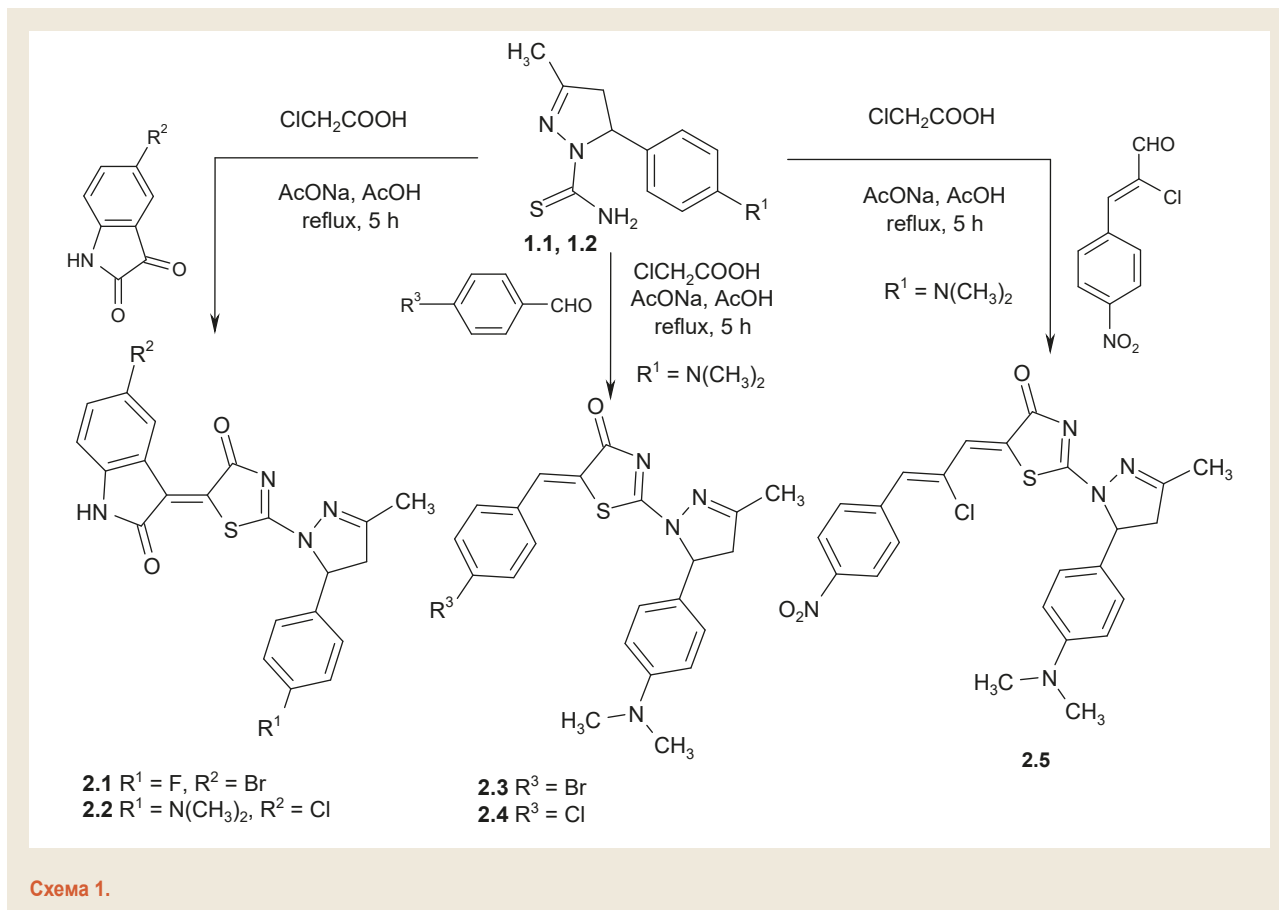
Выводы. В результате химических превращений на основе гибрид-фармакофорного подхода синтезирована библиотека новых тиазол-пиразолиновых конъюгатов для дальнейшего изучения противораковой активности в рамках программы DTP NCI Национального института рака, США.

Ключевые слова: гибрид-фармакофорный подход, тиазоло-пиразолиновые конъюгаты, [2+3]-циклоконденсация, спектроскопия ЯМР.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 214–218

Основним питанням сучасної медичної галузі та фармацевтичної науки є пошук нових високоактивних сполук із широким спектром біологічної дії та низьким рівнем токсичності. Серед відомих і перспективних представників із класу гетероциклічних сполук, які відповідають цим критеріям, є похідні тіазолідину, що є базовим скарфом у дизайні потенційних лікоподібних молекул [1]. Саме хімічна різноманітність 2-заміщених 5-ен-тіазолідинонів дає змогу досягти таких бажаних комбінацій, наприклад, у рамках гібрид-фармакофорного підходу [2,3]. Відомо, що створення гібридних

молекул, які об'єднують кілька фармакологічно привабливих фрагментів, потенціюють біологічну дію та знижують рівень токсичності [4]. Такими структурами є 2-піразоліптиазол-4-они, адже відомо: ці кон'югати мають високу протипухлинну [2,5,6], протимікробну [7,8], антиоксидантну [9], протитрипаносомну [10,11], проти-запальну [12,13] і протидіабетичну [14] активності. У реалізації названих фармакологічних ефектів основну роль відіграє 5-еновий фрагмент базового тіазолідинового скарфоду, оскільки встановлено, що ця система завдяки екзоциклічному подвійному зв'язку забезпечує



зв'язування з нуклеофільними залишками білкових структур та афінність до потенційних біомішеней [1].

Мета роботи

Синтез нової бібліотеки 5-заміщених 2-піразолілтiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук.

Матеріали і методи дослідження

Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, здійснили фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук (^1H ЯМ- спектроскопія, мас-спектрометрія).

Результати

S,N-бінуклеофільні властивості *N*-карботіоамідної групи 3,5-діарилпіразолінів дають можливість їй вступати в реакції [2+3]-циклоконденсації з еквівалентами діелектрофільного синтону $[\text{C}_2]^{2+}$ для синтезу відповідних 2-піразолілтiazол-4-онів [1]. Саме високі електрофільні характеристики карботіоамідної групи сприяють синтезу нових 4-тіазолідинонів із галогенкарбоновими кислотами за наявності сильних основ. Як вихідні реагенти для синтезу цільових кон'югатів обрали 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміди (1.1, 1.2), що одержали за відомою методикою [15]. В умовах трикомпонентної реакції [2+3]-циклоконденсації зазначені 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміди вступають у реакцію з відповідними карбонільними сполуками та монохлороцтовою кислотою в середовищі оцтової кислоти та за наявності ацетату натрію як катализатора з утворенням відповідних 5-заміщених 2-піразолілтiazол-4-онів.

Обговорення

Структура та чистота синтезованих сполук підтверджена спектрами ^1H ЯМР. Для сполук (2.3–2.5) спостерігали характерний синглет метиленової групи =CH в області ~5,58–5,59 м.ч., що обґрунтовує стереоселективне утворення тільки похідних із *Z*-розташуванням іліденового залишку. Амідний протон ізагинового фрагмента утворює синглет при ~11,23–11,28 м.ч. Сигнали протонів CH_2 -CH піразолінового фрагмента у спектрах ^1H ЯМР мають характерні особливості АМХ системи. Хімічне зміщення протонів H_A , H_M та H_X спостерігали як дублети в ділянці ~2,88–2,99, ~3,00–3,31 і ~3,59–3,73 м.ч. відповідно. Константи спин-спінової взаємодії зазначених протонів становлять $J_{\text{AM}} = 18,2$ –18,6, $J_{\text{AX}} = 10,5$ –11,0, та $J_{\text{MX}} = 3,2$ Гц відповідно.

Експериментальна частина

Температури плавлення виміряні відкритим капілярним методом на приладі Buchi B-545 і наведені в некорегованій формі. Елементний аналіз (C,H,N) виконали, використовуючи Perkin-Elmer 2400 CHN аналізатор, результати – у межах $\pm 0,4\%$ від теоретичних значень. Спектри ^1H ЯМР реєстрували на приладі Varian Gemini

400 МГц у ДМСО- d_6 , використовуючи тетраметилсилан як внутрішній стандарт. Хімічні зміщення наведені в мільйонних частках із використанням δ шкали.

Загальна методика синтезу 5-заміщених 2-(3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-тіазол-4-онів (2.1–2.5)

До суспензії 0,01 моль відповідного 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміду (1.1, 1.2) в 10 мл оцтової кислоти додають еквімолярну кількість монохлороцтової кислоти, 0,012 моль відповідної карбонільної сполуки та 0,02 моль ацетату натрію. Нагрівають реакційну суміш під зворотним холодильником протягом 5–6 годин. Після цього реакційну суміш охолоджують до утворення кристалічного осаду, відфільтровують, пере-кристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

5-Бromo-3-{2-[5-(4-флуорофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден}-1,3-дигідроіндол-2-он (2.1). Вихід 67 %. Т.пл. > 280 °C. Знайдено, %: C 51.86, H 2.80, N 11.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrFN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 51.97, H 2.91, N 11.54. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.72 (с, 3H, CH_3), 2.88 (м, 1H, CH_2CH), 3.31 (м, 1H, CH_2CH), 5.87 (м, 1H, CH_2CH), 6.87 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.52–7.53 (м, 2H, аром.), 7.95 (с, 1H, аром.), 9.02–9.06 (м, 2H, аром.), 11.28 (с, 1H, NH).

5-Хлоро-3-{2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден}-1,3-дигідроіндол-2-он (2.2). Вихід 60 %. Т.пл. > 280 °C. Знайдено, %: C 59.13, H 4.25, N 14.97. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: C 59.29, H 4.33, N 15.03. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.23 (с, 3H, CH_3), 2.87 (с, 6H, 2^*CH_3), 3.00 (шс, 1H, CH_2CH), 3.73 (м, 1H, CH_2CH), 5.65 (м, 1H, CH_2CH), 6.69 (шс, 2H, аром.), 6.93 (м, 1H, аром.), 7.07 (шс, 2H, аром.), 7.36–7.42 (м, 1H, аром.), 8.96 (с, 1H, аром.), 11.23 (с, 1H, NH).

5-(4-Бромобензиліден)-2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазол-4-он (2.3). Вихід 65 %. Т.пл. 222 °C. Знайдено, %: C 56.20, H 4.45, N 11.88. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 56.29, H 4.51, N 11.94. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.87 (с, 6H, 2^*CH_3), 2.97 (дд, 1H, $J = 18.6, 3.2$ Гц, CH_2CH), 3.73 (дд, 1H, $J = 18.6, 11.0$ Гц, CH_2CH), 5.59 (дд, 1H, $J = 11.0, 3.2$ Гц, CH_2CH), 6.69 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.06 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.57 (с, 1H, =CH), 7.57 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.72 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, аром.).

5-(4-Хлоробензиліден)-2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазол-4-он (2.4). Вихід 57 %. Т.пл. 220 °C. Знайдено, %: C 62.10, H 4.88, N 13.9. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$. Обчислено, %: C 62.18, H 4.98, N 13.18. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.19 (с, 3H, CH_3), 2.87 (с, 6H, 2^*CH_3), 2.99 (шс, 1H, CH_2CH), 3.72 (дд, 1H, $J = 18.2, 10.5$ Гц, CH_2CH), 5.59 (м, 1H, CH_2CH), 6.68 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.05 (д, 2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.55–7.70 (м, 5H, аром, =CH).

5-[2-Хлоро-3-(4-нітрофеніл)-аліліден]-2-[5-(4-диметиламінофеніл)-3-метил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазол-4-он (2.5). Вихід 63 %. Т.пл. 230 °C. Знайдено, %: C 58.08, H 4.21, N 14.05. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 58.12, H 4.47, N 14.12. Спектр ^1H ЯМР: δ , м.ч.: 2.86 (с, 6H,

2*CH₃), 2.88 (с, 3H, CH₃), 2.94 (м, 1H, CH₂CH), 3.59 (м, 1H, CH₂CH), 5.58 (м, 1H, CH₂CH), 6.68 (д, 2H, J = 8.7 Гц, аром.), 7.04 (д, 2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.52 (с, 1H, =CH), 7.76 (с, 1H, =CH), 7.99–8.02 (м, 2H, аром.), 8.28–8.33 (м, 2H, аром.).

Висновки

1. Синтезували нову бібліотеку раніше неописаних 5-заміщених 2-(3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-тіазол-4-онів на основі трикомпонентної реакції монохлороцтової кислоти, 3-метил-5-феніл-4,5-дигідропіразол-1-карботіоаміду та відповідних карбонільних сполук.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопії.

3. Здійснюється фармакологічний скринінг синтезованих сполук на протиракову активність у Національному інституті раку (США).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Юшин І. М., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лозинський А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Федусевич О.-М. В., студентка фармацевтичного факультету, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Вовчук О. Я., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about authors:

Yushyn I. M., Assistant of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lozynskiy A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Fedusevych O.-M. V., Student of the Faculty of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Vovchuk O. Ya., Assistant of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Юшин И. М., ассистент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лозинский А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Федусевич О.-М. В., студентка фармацевтического факультета, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Вовчук О. Я., ассистент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Lesyk R. B., & Zimenkovsky B. S. 4-thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004. Vol. 8, Iss. 16. P. 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [2] Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazole-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 55, Iss. 20. P. 8630-8641. <https://doi.org/10.1021/jm300789g>
- [3] Hybrid Pharmacophoric Approach in the Design and Synthesis of Coumarin Linked Pyrazolinyl as Urease Inhibitors, Kinetic Mechanism and Molecular Docking / A. Saeed, P. Mahesar, P. Channar et al. *Chemistry & Biodiversity*. 2017. Vol. 14, Iss. 8. P. e1700035. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700035>
- [4] Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies / P. Kumar, M. Duhan, K. Kadyan et al. *MedChemComm*. 2017. Vol. 8, Iss. 7. P. 1468-1476. <https://doi.org/10.1039/c7md00080d>
- [5] Synthesis of 4-substituted 2-(4-methylpiperazino) pyrimidines and quinazoline analogs as serotonin 5-HT_{2A} receptor ligands / J. Saczewski, A. Paluchowska, J. Klenc et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2009. Vol. 46, Iss. 6. P. 1259-1265. <https://doi.org/10.1002/jhet.236>
- [6] Abu-Hashem A. A., Aly A. S. Synthesis of new pyrazole, triazole, and thiazolidine-pyrimido[4,5-b]quinoline derivatives with potential antitumor activity. *Archives of pharmacological research*. 2012. Vol. 35, Iss. 3. P. 437-445. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0306-5>
- [7] Abeed A., El-Emary T. I., Youssef M. A Facile Synthesis and Reactions of Some Novel Pyrazole-based Heterocycles. *Current organic synthesis*. 2019. Vol. 16, Iss. 3. P. 405-412. <https://doi.org/10.2174/1570179416666181210160908>
- [8] Design, Synthesis, In Vitro Evaluation and Docking Studies of Pyrazole-Thiazole Hybrids as Antimicrobial and Antibiofilm Agents / R. Gondru, K. Sirisha, S. Raj et al. *ChemistrySelect*. 2018. Vol. 3, Iss. 28. P. 8270-8276. <https://doi.org/10.1002/slct.201801391>
- [9] Design, synthesis, antioxidant and anticancer activity of new coumarin derivatives linked with thiazole, isoxazole or pyrazole moiety / K. R. A. Abdellatif, M. A. Abdelgawad, H. A. H. Elshemy et al. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2017. Vol. 14, Iss. 7. P. 773-781. <https://doi.org/10.2174/1570180813666161026153743>
- [10] Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents / A. Kryshchshyn, D. Kaminsky, O. Karpenko et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 174. P. 292-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.052>
- [11] Development of bis-thiazoles as inhibitors of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*. Identification of new non-mutagenic agents that are active in vivo / G. Alvarez, J. Martinez, J. Varela et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 100. P. 246-256. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.018>
- [12] Synthesis and in vivo evaluation of pyrazole-thiazolidinone-4-one hybrid Les-5581 as a potential non-steroidal anti-inflammatory agent / S. Holota, H. Derkach, I. Demchuk et al. *Biopolymers and Cell*. 2019. Vol. 35, Iss. 6. P. 437-447. <https://doi.org/10.7124/bc.000A17>
- [13] Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents / R. Kamble, R. Meshram, S. Hese et al. *Computational Biology and Chemistry*. 2016. Vol. 61. P. 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.01.007>
- [14] Design, synthesis, modeling studies and biological evaluation of thiazolidine derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR- γ agonists and anti-inflammatory COX-2 selective inhibitors / K. Abdellatif, W. Fadaly, G. Kamel et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 82. P. 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.034>
- [15] Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazole moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 44, Iss. 4. P. 1396-1404. <https://doi.org/10.1002/chin.200931120>

References

- [1] Lesyk, R. B., & Zimenkovsky, B. S. (2004). 4-thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [2] Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A., & Lesyk, R. (2012). Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(20), 8630-8641. <https://doi.org/10.1021/jm300789g>
- [3] Saeed, A., Mahesar, P. A., Channar, P. A., Larik, F. A., Abbas, Q., Hassan, M., Raza, H., & Seo, S. Y. (2017). Hybrid Pharmacophoric Approach in the Design and Synthesis of Coumarin Linked Pyrazolonyl as Urease Inhibitors, Kinetic Mechanism and Molecular Docking. *Chemistry & Biodiversity*, 14(8), Article e1700035. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700035>
- [4] Kumar, P., Duhan, M., Kadyan, K., Sindhu, J., Kumar, S., & Sharma, H. (2017). Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies. *MedChemComm*, 8(7), 1468-1476. <https://doi.org/10.1039/c7md00080d>
- [5] Saczewski, J., Paluchowska, A., Klenc, J., Raux, E., Barnes, S., Sullivan, S., ... Strekowska, L. (2009). Synthesis of 4-substituted 2-(4-methylpiperazino)pyrimidines and quinazoline analogs as serotonin 5-HT_{2A} receptor ligands. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(6), 1259-1265. <https://doi.org/10.1002/jhet.236>
- [6] Abu-Hashem, A. A., & Aly, A. S. (2012). Synthesis of new pyrazole, triazole, and thiazolidine-pyrimido [4, 5-b] quinoline derivatives with potential antitumor activity. *Archives of pharmaceutical research*, 35(3), 437-445. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0306-5>
- [7] Abeer, A., El-Emary, T. I., & Youssef, M. (2019). A Facile Synthesis and Reactions of Some Novel Pyrazole-based Heterocycles. *Current organic synthesis*, 16(3), 405-412. <https://doi.org/10.2174/1570179416666181210160908>
- [8] Gondru, R., Sirisha, K., Raj, S., Gunda, S. K., Kumar, C. G., Pasupuleti, M., & Bavantula, R. (2018). Design, Synthesis, In Vitro Evaluation and Docking Studies of Pyrazole-Thiazole Hybrids as Antimicrobial and Antibiofilm Agents. *Chemistryselect*, 3(28), 8270-8276. <https://doi.org/10.1002/slct.201801391>
- [9] Abdellatif, K. R. A., Abdelgawad, M. A., Elshemy, H. A. H., Kahk, N. M., & El Amir, D. M. (2017). Design, Synthesis, Antioxidant and Anticancer Activity of New Coumarin Derivatives Linked with Thiazole, Isoxazole or Pyrazole Moiety. *Letters in Drug Design & Discovery*, 14(7), 773-781. <https://doi.org/10.2174/1570180813666161026153743>
- [10] Kryshchshyn, A., Kaminsky, D., Karpenko, O., Gzella, A., Grellier, P., & Lesyk, R. (2019). Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 174, 292-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.052>
- [11] Alvarez, G., Martinez, J., Varela, J., Birriel, E., Cruces, E., ... Cerecetto, H. (2015). Development of bis-thiazoles as inhibitors of triosephosphate isomerase from *Trypanosoma cruzi*. Identification of new non-mutagenic agents that are active in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 100, 246-256. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.018>
- [12] Holota, S., Derkach, H., Demchuk, I. L., Vynnytska, R. B., Antoniv, O. I., Furdychko, L. O., Slyvka, N., Nektegayev, I., Lesyk, R. B. (2019). Synthesis and In vivo evaluation of pyrazoline-thiazolidin-4-one hybrid Les-5581 as a potential non-steroidal anti-inflammatory agent. *Biopolymers and Cell*, 35(6), 437-447. <https://doi.org/10.7124/bc.000A17>
- [13] Kamble, R. D., Meshram, R. J., Hese, S. V., More, R. A., Kamble, S. S., Gacche, R. N., & Dawane, B. S. (2016). Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents. *Computational Biology and Chemistry*, 61, 86-96. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.01.007>
- [14] Abdellatif, K., Fadaly, W., Kamel, G., Elshaier, Y., & El-Magd, M. (2019). Design, synthesis, modeling studies and biological evaluation of thiazolidine derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic PPAR- γ agonists and anti-inflammatory COX-2 selective inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 82, 86-99. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.09.034>
- [15] Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., & Lesyk, R. (2009). ChemInform Abstract: Synthesis of Novel Thiazolone-Based Compounds Containing Pyrazoline Moiety and Evaluation of Their Anticancer Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396-1404. <https://doi.org/10.1002/chin.200931120>