

Г. А. Газиева<sup>1\*</sup>, А. Н. Измestьев<sup>1</sup>

**ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛИДИН-4-ОНОВ:  
МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
(ОБЗОР)**

Обобщены данные о методах синтеза и биологической активности оксоиндолиниленпроизводных тиазолидин-4-онов, в том числе гетероаннелированных, опубликованные с 1967 по 2014 г.

**Ключевые слова:** изатин, оксоиндолинилентиазолидиноны, тиазолидин-4-он, альдольная конденсация, биологическая активность, конденсация Кнёвенагеля, трёхкомпонентные реакции.

Изатин (1*H*-индол-2,3-дион) и тиазолидин-4-он – привилегированные гетероциклические фрагменты в медицинской химии, используемые для создания библиотек потенциально биологически активных соединений.

Изатин и его производные находят широкое применение для синтеза разнообразных спирогетероциклических систем [1–4]. Кроме того, они проявляют различные фармакологические свойства: влияют на центральную нервную систему, ингибируют рост опухолей, оказывают противосудорожное, противовирусное, антибактериальное и противогрибковое действие [5–8].

Производные тиазолидин-4-она обладают противоопухолевой [9, 10], противосудорожной [11], антибактериальной [12], противовирусной [13] и кардиотонической [14] активностью.

Содержащие оба фармакофорных фрагмента оксоиндолиниленпроизводные тиазолидин-4-она привлекают особое внимание разнообразными биологическими свойствами [15–18], а также в качестве тиаиндигоидных красителей [19–21] и исходных соединений в синтезе спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2(1*H*)-онов – аналогов природных алкалоидов хорсфилина, коэрулесцина и др. [22–24]. Разработаны разные синтетические стратегии получения оксоиндолинилентиазолидинонов, в основе которых лежит универсальный метод формирования связи С–С – альдольная конденсация соответствующих производных изатина и тиазолидин-4-она.

**СИНТЕЗ ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕНТИАЗОЛИДИНОНОВ**

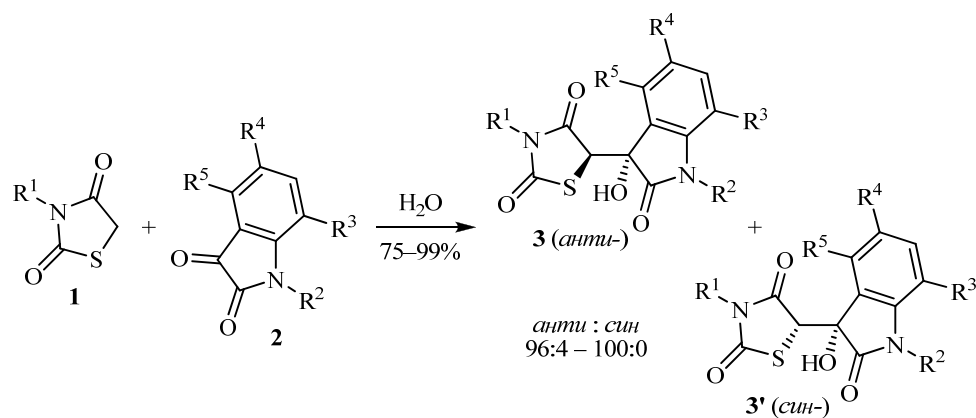
Большинство работ посвящено синтезу оксоиндолиниленпроизводных тиазолидин-2,4-диона, роданина и псевдотиагидантоина. Производные гетероаннелированных тиазолидинонов изучены в значительно меньшей степени, что, вероятно, связано с возникшей в последнее время в медицинской химии тенденцией к исследованию биологической активности малых молекул.

В целом, производные тиазолидин-4-она реагируют с изатинами с образованием соответствующих оксоиндолиниленпроизводных в условиях как основного, так и кислотного катализа, реже без катализатора. Влияние стерических или электронных факторов требует ужесточения условий проведения реакции (повышения температуры, увеличения продолжительности реакции).

\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

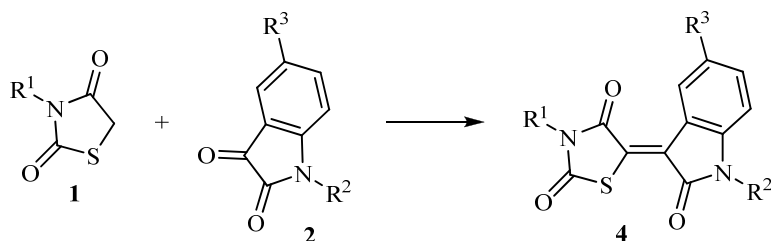
## Реакции тиазолидин-4-онов и тиазолидин-2,4-дионов с изатинами

Одной из важнейших задач органической и медицинской химии является разработка экологичных методов стереоселективного синтеза гетероциклических соединений [25, 26]. В соответствии с этим конденсация тиазолидин-2,4-дионов **1** с изатинами **2** осуществлена в небольшом количестве воды при комнатной температуре без катализатора, что отвечает принципам зеленой химии [27, 28]. Продукты альдольной конденсации **3** получены с выходами 75–99% и диастереоселективностью от 96:4 до 100:0. Установлено, что конденсация с образованием смеси *анти*- и *син*-изомеров протекает в некоторых случаях уже в течение 10 мин, однако для повышения селективности реакции требуется значительное увеличение её продолжительности до 2–96 ч. Методом рентгеноструктурного анализа подтверждена *анти*-конфигурация преобладающего изомера [28]. Этот простой, эффективный, экологичный, атом-экономный, диастереоселективный метод синтеза позволяет получать производные **3** с разными заместителями в тиазолидиновом и индольном циклах (описано 44 примера).



$R^1 = \text{H, Me, Et, Bu, Bn, Boc}$ ;  $R^2 = \text{H, Me, Et, Ph, Bn, CH}_2\text{OH}$ ;  
 $R^3 = \text{H, Me, Cl}$ ;  $R^4 = \text{H, Me, F, Cl, Br, I, NO}_2, \text{OCF}_3$ ;  $R^5 = \text{H, Cl}$

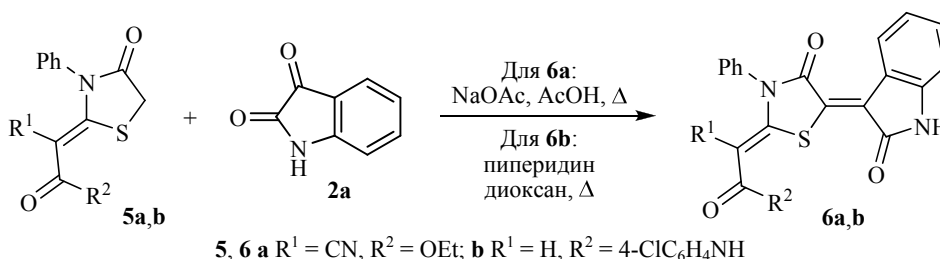
Альдольно-кетоновая конденсация с отщеплением воды от продуктов **3** протекает лишь при использовании катализатора и (или) повышении температуры. Так, оксоиндолиниленпроизводные тиазолидин-2,4-диона **4** были получены реакцией соединений **1** и **2** в метаноле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств KOH [23], при кипячении в уксусной кислоте [29] или её смеси с уксусным ангидридом (10:1) [20, 21, 30, 31] в присутствии 1 или 4 экв. ацетата натрия соответственно.



$R^1 = \text{H, CH}_2\text{CO}_2\text{Et, 2-Me-3(5)-ClC}_6\text{H}_3, \text{4-Me-3-ClC}_6\text{H}_3, \text{2,3(4,5)-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{2-MeO-5-ClC}_6\text{H}_3, \text{4-MeO-3-ClC}_6\text{H}_3, \text{2(4)-FC}_6\text{H}_4, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{2(3,4)-HOC}_6\text{H}_4, \text{2(3,4)-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = \text{H, Me, 2-[3-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразол-1-ил]-2-оксоэтил}$ ;  $R^3 = \text{H, Br}$

В метаноле *N,N*-незамещённое соединение **4** ( $R^1 = R^2 = H, R^3 = Br$ ) образуется за 20 мин с выходом 93%, но это единственный пример [23]. В уксусной кислоте в течение 2 ч с выходами 69 и 75% получены два соединения **4** ( $R^1 = H, R^2 = 2-[3-(4\text{-метоксифенил})-5-(4\text{-хлорфенил})-4,5\text{-дигидропиразол-1-ил}]-2\text{-оксоэтил}, R^3 = H, Br$ ) [29]. Чаще всего реакцию проводят, нагревая реагенты в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида в течение 4–12 ч. Около 30 оксоиндолинилиденпроизводных **4** синтезированы таким способом с выходами 59–95% [20, 21, 30, 31].

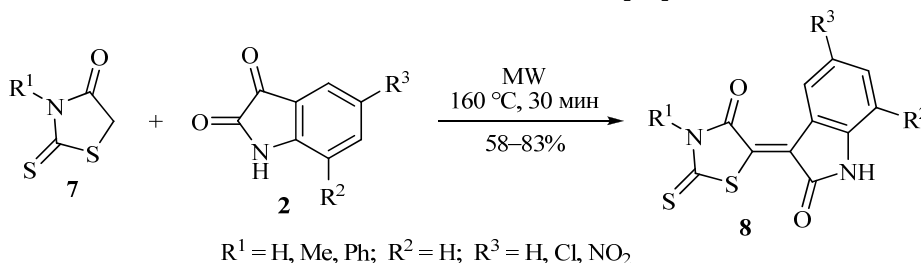
Производные тиазолидин-2-она **5a,b** реагируют с изатином (**2a**) при кипячении как в ледяной уксусной кислоте с эквимольным количеством ацетата натрия в течение 3 ч [32], так и в диоксане с каталитическим количеством пиперидина в течение 6 ч [33]. Целевые производные **6a,b** образуются с выходами 74 и 76% соответственно.



### Реакции 2-тиоксотиазолидин-4-онов (производных роданина) с изатинами

Производные роданина широко используются в синтезе биологически активных соединений, в том числе оксоиндолинилидентиазолидинонов.

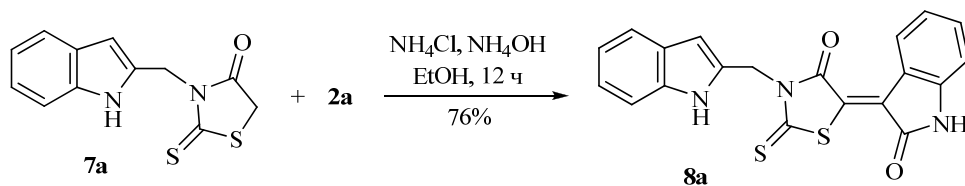
Описана конденсация роданинов **7** с изатинами **2** без использования растворителя и катализатора при 160 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Выходы соединений **8** составляют 58–83% [34].



Другие оксоиндолинилиденпроизводные **8** ( $R^1 = H, Et; R^2 = H, Me, Et; R^3 = H, Br, NO_2$ ) могут быть получены с выходами 53–80% кипячением соединений **7** и **2** в абсолютном этаноле также без катализатора. По данным ТСХ, исходные изатины и роданины реагируют полностью за 7–10 ч [35, 36].

Взаимодействие роданинов **7** с изатинами **2**, в том числе *N*-метил-изатинами, выполненное в метаноле с добавлением 40% раствора KOH, позволяет получить соединения **8** ( $R^1 = H, \text{аллил}, \text{Вн}, 2\text{-фурилметил}; R^2 = H; R^3 = H, Me, Cl, Br, F, OMe$ ) с выходами 62–91% уже за 20 мин при комнатной температуре [22, 23].

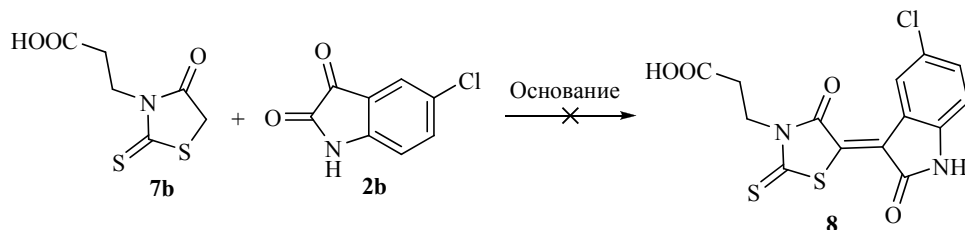
Кипячение роданина **7a** с изатином (**2a**) в этаноле с 1.5 экв. хлорида аммония и концентрированного водного раствора гидроксида аммония даёт оксоиндолинилиденпроизводное **8a** с выходом 76% [37].



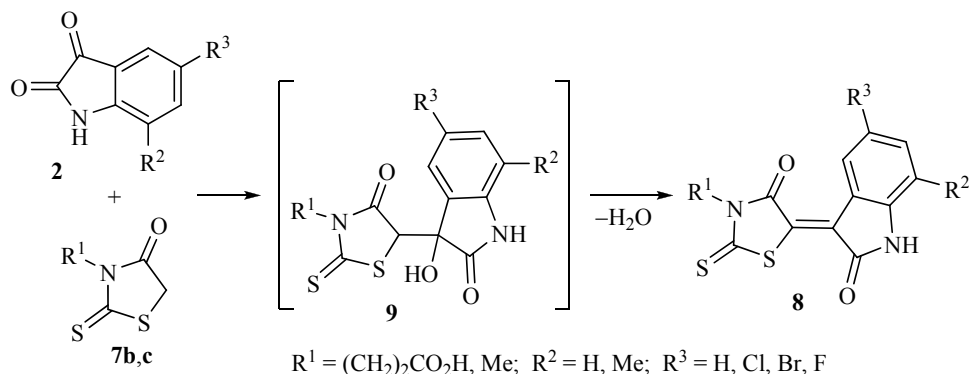
Незамещённый роданин реагирует с изатинами также в смеси пиридина, тетрагидрофурана и воды при кипячении в течение 1 ч. Выходы оксоиндолинилиденпроизводных роданина **8** не указаны, так как они без выделения использовались в дальнейших реакциях [19].

Реакция *S*-гликозилроданинов с изатином и 5(7)-фторизатинами в смеси метанола или этанола с тетрагидрофураном в присутствии пиперидина при комнатной температуре за 1–2 ч даёт соответствующие гликозилпроизводные оксоиндолинилиденроданина с выходами 41–80% [38].

Попытки получить аддукт Кнёвенагеля конденсацией 5-хлоризатина (**2b**) с 3-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил)пропановой кислотой (**7b**) в условиях катализа основаниями ( $\text{NH}_3$ , пиперидин,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{KOH}$ ) в различных растворителях не привели к желаемому результату даже при повышении температуры [39].



Однако авторы [39] обнаружили, что в ДМСО реакция идёт при комнатной температуре в отсутствие катализатора. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  смеси исходных реагентов **2** и **7b** в ДМСО- $d_6$  наблюдалось быстрое появление сигналов интермедиата **9**, максимальная концентрация которого достигалась приблизительно через 4 ч. За 48 ч конверсия исходных соединений в целевой продукт **8** проходила более чем на 85%. Через 72 ч сигналы исходных соединений **2**, **7b** и интермедиата **9** исчезали, и наблюдалось количественное образование соответствующего оксоиндолинилиденпроизводного **8**.

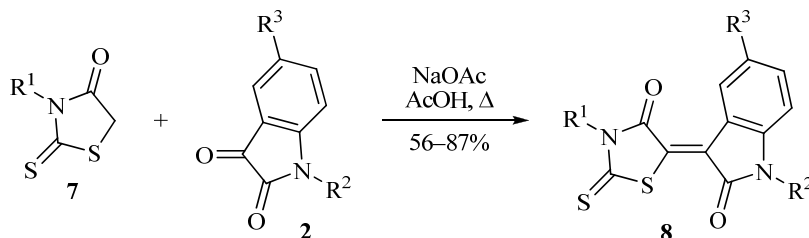


С целью изучения роли карбоксильной группы в замещённом роданине **7b** в спонтанной конденсации его с изатином авторы ввели в реакцию с изатином **2** *N*-метилроданин (**7c**), в котором отсутствует карбоксильная группа.

В течение 24 ч конверсия исходных соединений **2** и **7c** в соответствующие продукт **8** и интермедиат **9** в сумме не превысила 4%, тогда как исходные соединения **2** и **7b** за это время превратились в интермедиат **9** на 13% и продукт **8** на 67%. Этот результат позволил сделать вывод о каталитическом характере конденсации **7b** и **2** и об участии в этом процессе карбоксильной группы.

*N*-(Карбоксиэтил)роданин **7b** реагирует также с изатинами **2** ( $R^2 = \text{H, Me}$ ;  $R^3 = \text{H, Br, F}$ ) с образованием целевых продуктов **8** (6 примеров). Введение атомов Cl, F и Br в положение 5 изатина повышает его реакционную способность и скорость протекания реакции. Введение в это положение электронодонорной метильной группы, напротив, снижает скорость реакции, и за 24 ч конверсии исходных соединений в оксоиндолиниленпроизводное практически не происходит [39].

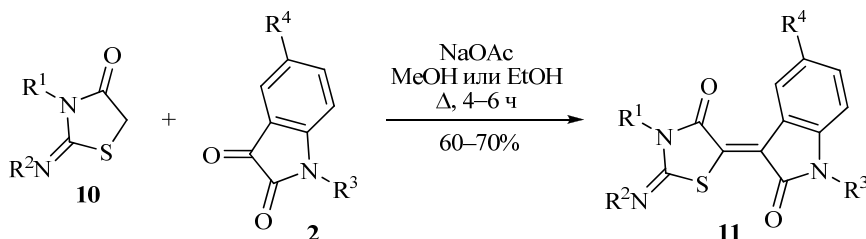
Кислотный катализ (кипячение соединений **7** и **2** в уксусной кислоте в присутствии 1 [29, 40] или 3 [41] экв. NaOAc в течение 2–5 ч или 10 мин соответственно даёт хорошие результаты и при получении производных **8** с объёмным заместителем при атоме азота изатина.



$R^1 = \text{H, PhCH}_2\text{CH}(\text{Me}), 1,5\text{-диметил-2-фенил-3-оксо-1,2-дигидропиразол-4-ил}, R^2 = \text{H, Me, CH}_2\text{CO}_2\text{H}, 2\text{-[5-(4-метоксифенил)-4,5-дигидропиразол-1-ил]-2-оксоэтил}, 2\text{-[5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразол-1-ил]-2-оксоэтил}, 2\text{-[3-(4-метоксифенил)-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидропиразол-1-ил]-2-оксоэтил}; R^3 = \text{H, Br}$

### Реакции 2-иминотиазолидин-4-онов (производных псевдотиогидантоина) с изатинами

Производные псевдотиогидантоина **10** реагируют с изатинами **2** при кипячении в метаноле или этаноле с избытком NaOAc в течение 4–6 ч. Выходы продуктов конденсации **11** составляют 60–70% [42, 43].



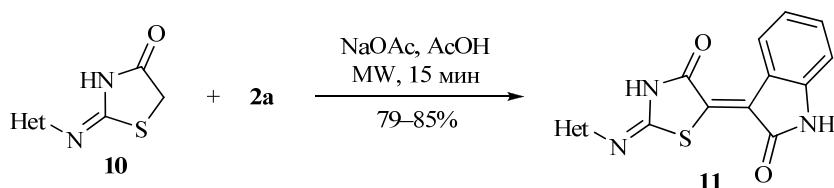
$R^1 = \text{H, Ph, Bn, 3-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  
 $R^2 = \text{H, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl(Br,F,I)C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl(Br)C}_6\text{H}_4, 2,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2(3,4)\text{-HOC}_6\text{H}_4, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}, 2\text{-Пу}, 4\text{-гидрокси-2-метил-1-нафтил}; R^3 = \text{H, Ac}; R^4 = \text{H, F, OEt}$

Использование в качестве катализатора 40% раствора KOH в метаноле позволяет получить соединение **11** ( $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}, R^4 = \text{OEt}$ ) при комнатной температуре за 20 мин с выходом 90% [23].

Конденсация псевдотиогидантоина **10** ( $R^1 = 2$ -индолилметил,  $R^2 = \text{Ph}$ ) с изатином (**2a**) протекает при кипячении в этаноле с 1.5 экв. хлорида аммония и концентрированного водного раствора гидроксида аммония. Продукт конденсации **11** ( $R^1 = 2$ -индолилметил,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{H}$ ) образуется за 12 ч с выходом 53% [37].

Более десяти производных **11** с выходами 70–91% синтезированы при кипячении исходных соединений **2a** и **10** ( $R^1 = \text{Bn}$ ,  $R^2 = \text{Ar}$ ) в смеси уксусной кислоты и её ангидрида (10:1) с 4 экв. NaOAc в течение 4.5 ч [44].

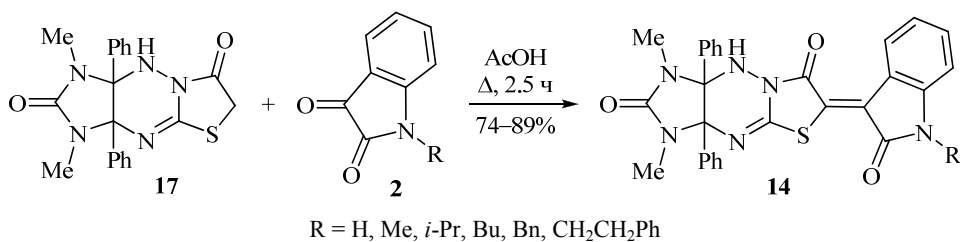
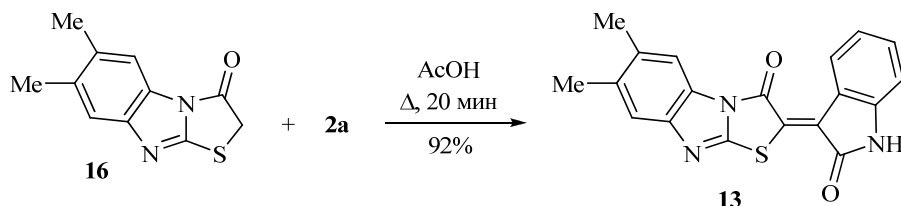
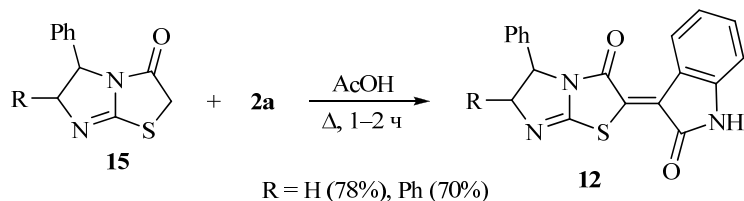
В условиях микроволнового облучения конденсация 2-тиазолилимино-4-тиазолидинонов **10** с изатином (**2a**) в уксусной кислоте в присутствии 2 экв. ацетата натрия протекает в течение 15 мин, давая соединения **11** с выходами 79–85% [45].



Het = тиазол-2-ил, 4-фенилтиазол-2-ил, 4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил, бензотиазол-2-ил

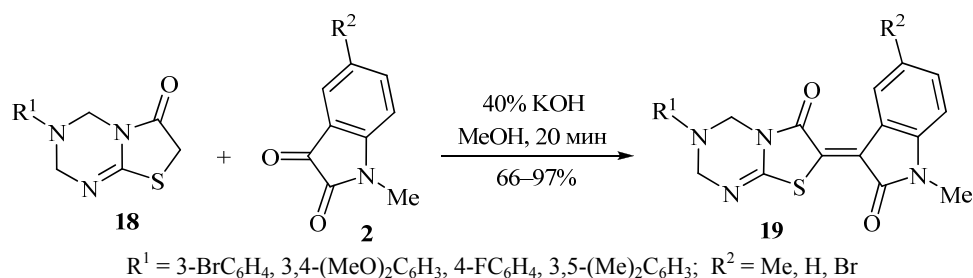
### Реакции гетероаннелированных тиазолидин-4-онов с изатинами

Для получения оксоиндолинилиденпроизводных гетероаннелированных тиазолидин-4-онов используют методы, аналогичные описанным выше для моноциклических тиазолидин-4-онов. Например, продукты конденсации **12–14** получают кипячением имидазотиазолидинонов **15**, **16** [46, 47] и имидазотиазолотриазина **17** [48] с изатином и *N*-алкилизатинами **2** в ледяной уксусной кислоте.



Следует заметить, что соединения **14** образуются с хорошими выходами (61–78%) только с *N*-алкил- и *N*-арилалкилизатинами **2** (R = Et, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), тогда как при использовании функционально замещённых изатинов **2** (R = аллил, CH<sub>2</sub>C≡CH, CH<sub>2</sub>COOEt, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH(Me)COOMe, CH(Me)COOEt) выходы оксоиндолинилиденпроизводных **14** падают до 10–20%. Однако независимо от заместителя при атоме азота в изатине при проведении реакции конденсации в кипящем метаноле в присутствии 40% раствора KOH в течение 1–2 ч выходы продуктов **14** составляют 55–67% [49].

Аналогичным образом, но без нагревания (MeOH, 40% KOH, 20 мин) конденсацией 3-арил-3,4-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*][1,3,5]триазин-6(7*H*)-онов **18** с изатинами **2** были получены оксоиндолинилиденпроизводные тиазолотриазина **19** с выходами 66–97% [50].

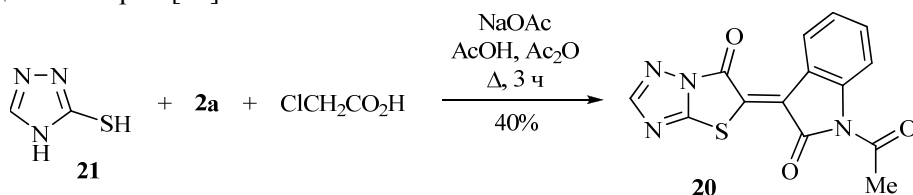


Практически всем описанным оксоиндолинилиденпроизводным тиазолидинона приписана *Z*-конфигурация на основании данных РСА, спектроскопии ЯМР или по аналогии с известными примерами.

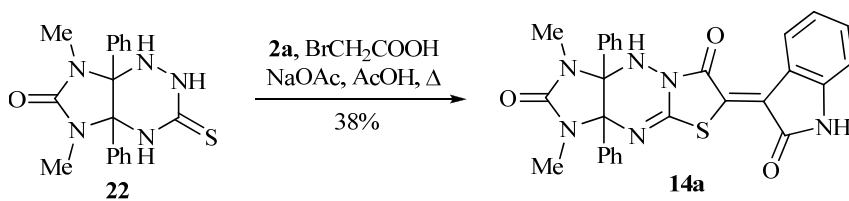
### Трёхкомпонентные реакции в синтезе оксоиндолинилиденпроизводных тиазолидин-4-онов

В настоящее время среди методов синтеза оксоиндолинилидентиазолидинонов приобретают популярность трёхкомпонентные реакции.

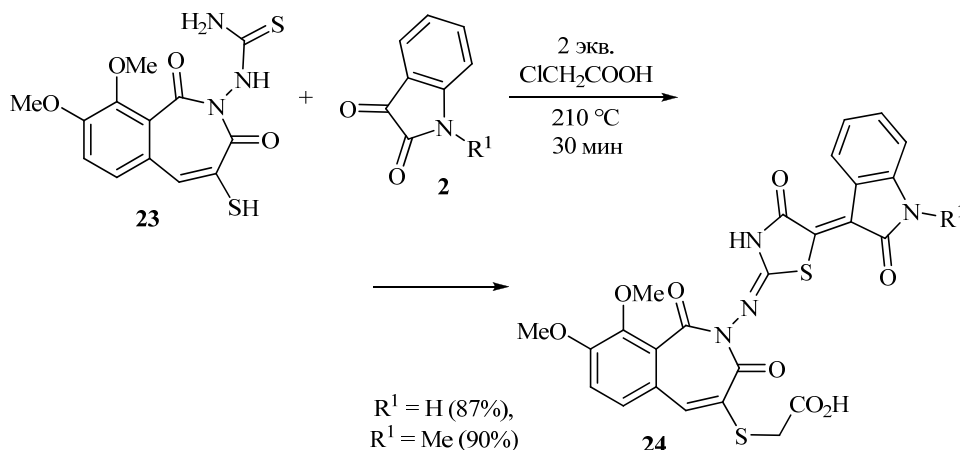
Ранее на отдельных примерах была показана возможность получения оксоиндолинилиденпроизводных тиазолидинонов трёхкомпонентной реакцией гетероциклических тионов(тиолов), галогенуксусных кислот и изатина. Так, 5-(1-ацетил-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6-он (**20**) с выходом 40% синтезирован из 1,2,4-триазол-3(5)-тиола (**21**), хлоруксусной кислоты и изатина (**2a**) при кипячении в течение 3 ч в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:1) в присутствии 2 экв. ацетата натрия [51].



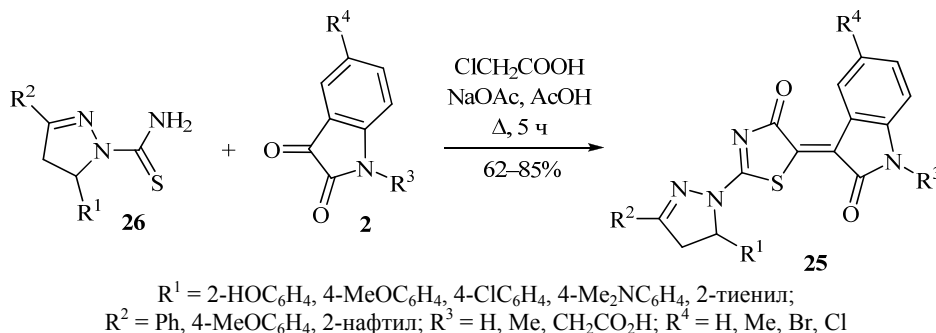
В работе [48] также была предпринята попытка получить соединение **14a** трёхкомпонентной конденсацией 5,7-диметил-4а,7а-дифенил-3-тиоксопергидроимидазо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-6-она (**22**), бромуксусной кислоты и изатина (**2a**) при кипячении в уксусной кислоте в присутствии NaOAc. Однако авторы отмечают, что при этом выход соединения **14a** снизился до 38% по сравнению с 89% в двухкомпонентной реакции.



Более эффективным оказалось сплавление тиосемикарбазида **23**, хлоруксусной кислоты и изатинов **2**. Производные **24** получены с выходами 87 и 90% [52].

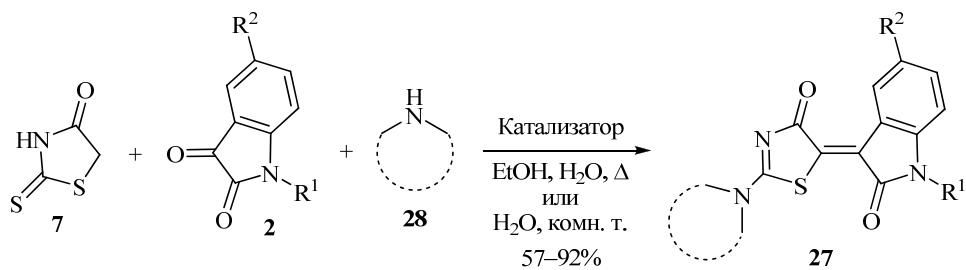


Серия 2-пиразолил-5-индолинидентиазолидин-4-онов **25** (23 примера) получена кипячением тиокарбамоилпиразолинов **26**, изатинов **2**, хлоруксусной кислоты и 2 экв. NaOAc в уксусной кислоте [53].

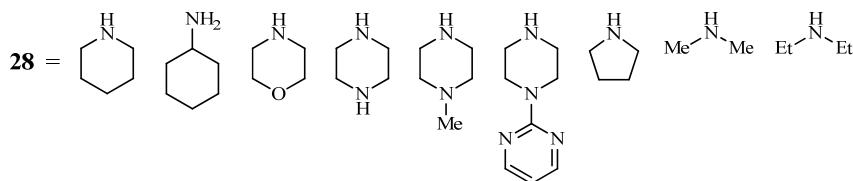
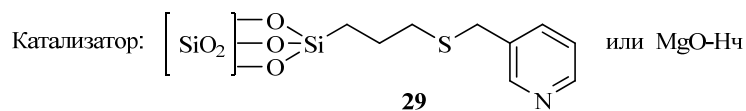


2-Амино-5-индолинидентиазолидин-4-оны **27** (37 примеров, выходы 57–92%) образуются из изатина **2**, роданина **7** и аминов **28** в условиях гетерогенного катализа пиридином, ковалентно закрепленным на силикагеле (структура **29**) [54], или наночастицами оксида магния (MgO-Нч) [55]. Реакцию проводят при кипячении в водном этаноле (1:1) в течение 12 ч [54] или в воде при комнатной температуре в течение 35–130 мин [55]. По мнению авторов, конденсация протекает в две стадии. На первом этапе происходит замещение тиоксогруппы роданина на аминогруппу с образованием интермедиата **30**. Этот процесс требует кислотного катализа [51]. Затем интермедиат **30** вступает в конденсацию Кнёвенагеля с изатином **2**, катализируемую основанием. Авторы исходят из того, что оба гетерогенных катализатора имеют двойственную природу и содержат как кислотные, так и основные функции.

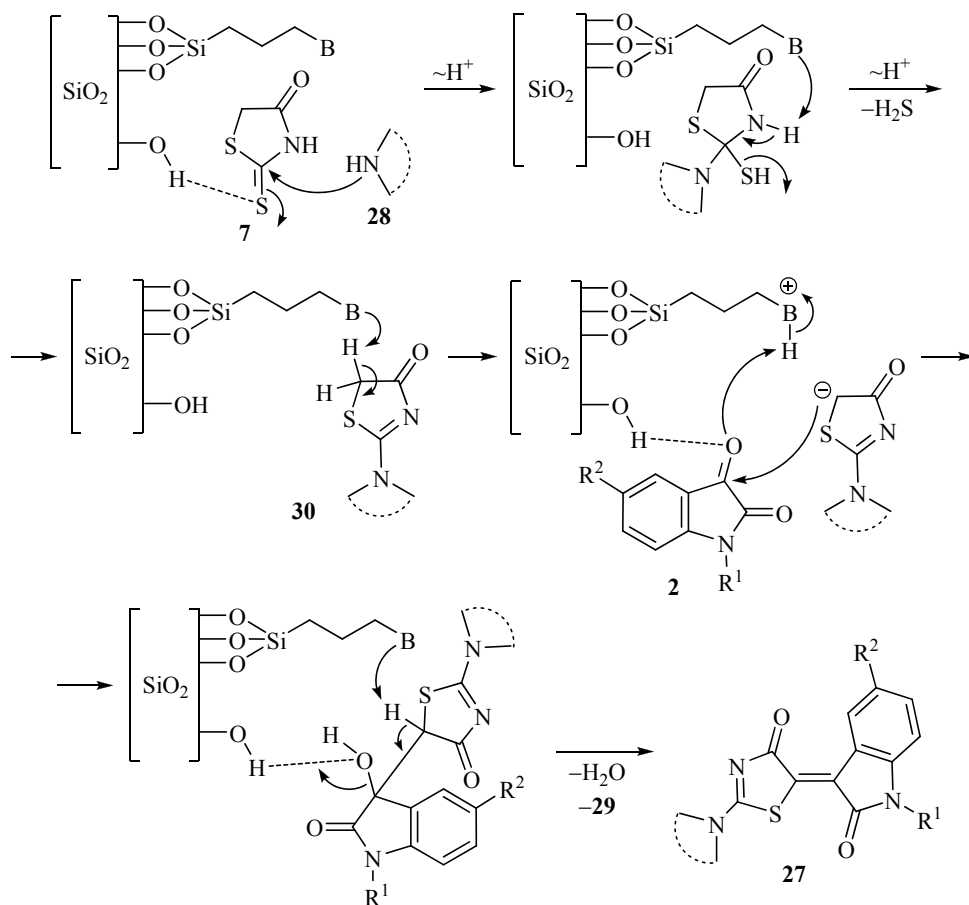




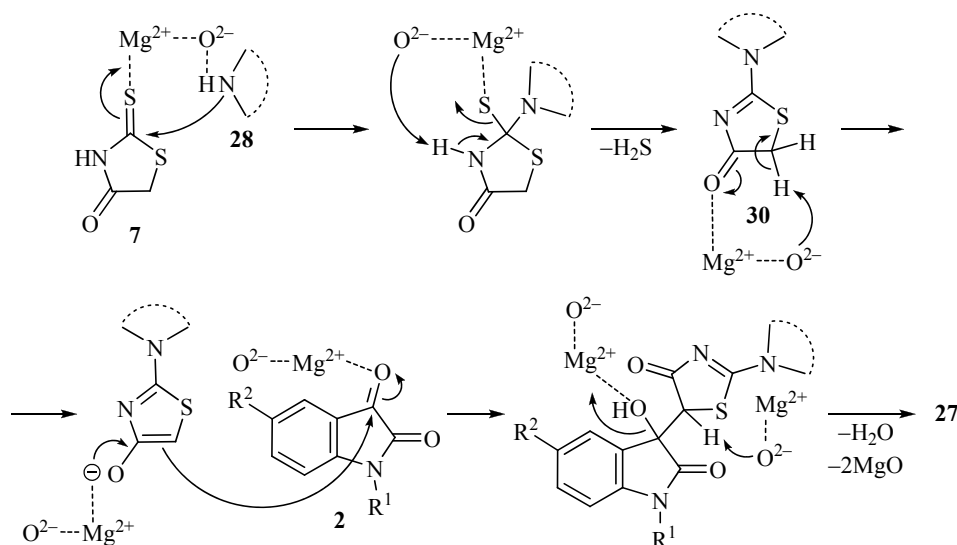
R<sup>1</sup> = H, аллил, Bn, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Ph; R<sup>2</sup> = H, Br, Cl



Входящий в состав катализатора **29** силикагель выполняет функцию кислотного катализатора, а закреплённый на нём фрагмент пиридина (B) – основного. Наночастицы MgO содержат некоторое количество ионов осно-



вания Льюиса ( $O^{2-}/O^-$ ) и кислоты Льюиса ( $Mg^{2+}$ ). На первой стадии кислота Льюиса активирует образование интермедиата **30**. Затем фрагмент основания Льюиса ( $O^{2-}$ ) катализатора активирует метиленовую группу интермедиата **30**, тогда как фрагмент кислоты Льюиса ( $Mg^{2+}$ ) координируется с карбонильным атомом кислорода изатина **2**, увеличивая электрофильность карбонильной группы. В этом случае конденсация протекает при комнатной температуре в течение короткого времени.



Применение гетерогенного катализа позволяет проводить в одnoreакторном варианте процесс, активируемый на разных стадиях кислотным и основным катализаторами. Катализатор легко отделяется фильтрованием и может использоваться снова.

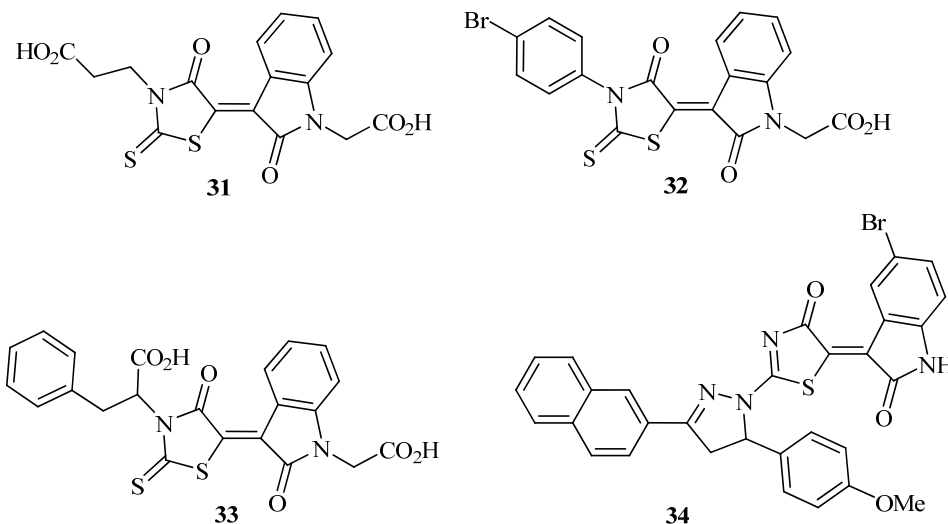
## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОКСИИНОДОЛИНИЛИДЕНТИАЗОЛИДИНОНОВ

Наиболее интенсивно исследуются противораковая, антибактериальная и антигрибковая активность оксоиндолинилиденпроизводных тиазолидинона. Отдельные работы посвящены психостимулирующему [41], противосудорожному [40] и противовирусному [57] действиям этих соединений. Современные исследования часто начинаются с виртуального скрининга и сопровождаются молекулярным докингом потенциально биоактивных соединений [36, 57, 58].

### Противоопухолевая активность

В последнее время большое внимание уделяется механизмам противоопухолевого действия оксоиндолинилидентиазолидинонов. *N*-(Карбоксиалкил)-производные **31–33** являются ингибиторами апуриновой/апиримидиновой эндонуклеазы 1 (APE 1): значения концентрации 50% ингибирования ( $IK_{50}$ ) составляют  $6 \pm 3$   $\mu\text{M}$  для соединений **31**, **32** и  $3 \pm 1$   $\mu\text{M}$  для соединения **33** [17]. Исследована способность представителей рассматриваемого класса соединений ингибировать p90 рибосомальную S6 киназу (RSK2) [36], Chk1 киназу [58], гликогидролазу поли(АДФ-рибозы) [59] и др.

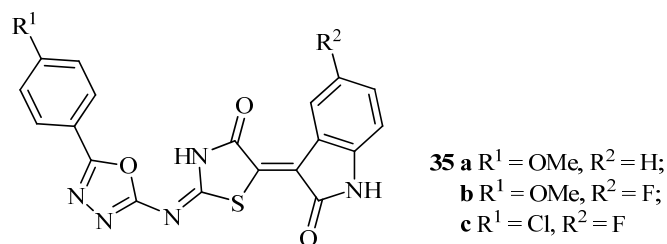
Описано цитотоксическое и антипролиферативное действие оксоиндолин-илидентиазолидинонов в отношении линий опухолевых клеток лейкемии, меланомы, рака легких, кишечника, центральной нервной системы, почек, простаты, мозга, яичников [15, 29, 37, 38, 53]. Например, 2-пиразолил-5-индолинилидентиазолидин-4-он **34** проявил высокую антипролиферативную активность против линий клеток рака лёгких HOP-92 ( $ИК_{50} < 0.01$  мкмоль·л<sup>-1</sup>), кишечника HCT-116 ( $ИК_{50} = 0.018$  мкмоль·л<sup>-1</sup>), центральной нервной системы SNB-75 ( $ИК_{50} = 0.0159$  мкмоль·л<sup>-1</sup>), яичников NCI/ADR-RES ( $ИК_{50} = 0.0169$  мкмоль·л<sup>-1</sup>), почек RXF 393 ( $ИК_{50} = 0.0193$  мкмоль·л<sup>-1</sup>) [53].



Активными в отношении лейкемии мышей Р 388 *in vivo* оказались *N*-(пиперидинилметил)производные 5-(2-оксоиндолин-3-илиден)тиазолидин-2,4-диона [30].

### Антимикробная и антигрибковая активность

Оксоиндолинилиденпроизводные роданина и псевдотиогидантоина обладают заметной антимикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам [16, 31, 45, 60] и грибкам *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium canis*, *Microsporium gypseum* [60]. 5-(2-Оксоиндолин-3-илиден)-2-(1,3,4-оскадиазол-2-илимино)тиазолидин-4-оны **35a–c** ингибируют рост указанных видов грибов в концентрациях 8–16 мг·л<sup>-1</sup>. Соединения **35a,c** проявляют также антимикробную активность в отношении *Staphylococcus epidermis* ATCC 12228 (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 3.9 и 5.2 мг·л<sup>-1</sup> соответственно), сравнимую с активностью цефуроксима натрия (МИК = 4.9 мг·л<sup>-1</sup>) [60].



Оксоиндолинилидентиазолидиноны ингибируют протеин тирозинфосфатазу бактерий рода *Yersinia* (*YopH*) [61], LL-диаминопимелат аминотрансферазу (LL-DAP-AT) бактерий и высших растений [62], циклин-зависимую киназу (CDK) простейших [63], летальный фактор сибирской язвы [64].

Таким образом, оксоиндолинилиденпроизводные тиазолидин-4-она вызывают большой интерес исследователей благодаря разнообразию проявляемой биологической активности. В последние 4–5 лет появились десятки публикаций, посвящённых не только исследованию физиологических свойств этих соединений, но и действию их на конкретные фармакологические мишени (ферменты и рецепторы). Разработанные методы синтеза довольно эффективны, просты в исполнении и делают возможным получение широкого спектра производных этого ряда. Представленные в обзоре данные позволяют надеяться, что усилия химиков и биологов приведут к созданию новых фармацевтически перспективных соединений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. A. Borad, M. N. Bhoi, N. P. Prajapati, H. D. Patel, *Synth. Commun.*, **44**, 897 (2014).
2. M. A. Borad, M. N. Bhoi, N. P. Prajapati, H. D. Patel, *Synth. Commun.*, **44**, 1043 (2014).
3. M. Xia, R.-Z. Ma, *J. Heterocycl. Chem.*, **51**, 539 (2014).
4. T. L. Pavlovskaya, R. G. Red'kin, F. G. Yaremenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, V. I. Musatov, V. V. Lipson, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 882 (2013). [*Химия гетероцикл. соединений*, 945 (2013).]
5. R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, New York, 1996.
6. A. Medvedev, O. Buneeva, V. Glover, *Biol. Targets Ther.*, **1**, 151 (2007).
7. J. F. M. Da-Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**, 273 (2001).
8. Y.-C. Liu, R. Zhang, Q.-Y. Wo, Q. Chen, G.-F. Yang, *Org. Prep. Proced. Int.*, **46**, 317 (2014).
9. R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk, F. Jensen, K. Kiec-Kononowicz, A. Gzella, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5230 (2006).
10. D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, R. Lesyk, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1396 (2009).
11. S. Mishra, S. K. Srivastava, S. D. Srivastava, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **36B**, 826 (1997).
12. M. M. Khafagy, A. A. El-Maghraby, S. M. Hassan, M. S. Bashandy, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **179**, 2113 (2004).
13. K. Sudo, Y. Matsumoto, M. Matsushima, M. Fujiwara, K. Konno, K. Shimotohno, S. Shigeta, T. Yokota, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **238**, 643 (1997).
14. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni, A. Locatelli, R. Bossa, M. Chiericozzi, I. Galatulas, G. Salvatore, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 383 (1996).
15. W. Li, X. Zhai, Z. Zhong, G. Li, Y. Pu, P. Gong, *Arch. Pharm.*, **344**, 349 (2011).
16. R. T. Pardasani, P. Pardasani, D. Sherry, V. Chaturvedi, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **40B**, 1275 (2001).
17. Z. Zawahir, R. Dayam, J. Deng, C. Pereira, N. Neamati, *J. Med. Chem.*, **52**, 20 (2009).
18. T. Tomasic, L. P. Masic, *Curr. Med. Chem.*, **16**, 1596 (2009).
19. H. M. Riepl, C. Urmann, *Helv. Chim. Acta*, **95**, 1461 (2012).
20. R. Lakhan, P. N. Bhargava, S. Prasad, *J. Indian Chem. Soc.*, **59**, 804 (1982).
21. R. P. Rao, S. R. Singh, *J. Indian Chem. Soc.*, **50**, 752 (1973).
22. A. A. Shvets, S. V. Kurbatov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 799 (2012). [*Химия гетероцикл. соединений*, 859 (2012).]
23. A. A. Shvets, S. V. Kurbatov, *Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 306 (2010). [*Журн. орган. химии*, **46**, 309 (2010).]

24. G. A. Gazieva, N. G. Kolotyrkina, A. N. Kravchenko, N. N. Makhova, *Russ. Chem. Bull.*, **63**, 431 (2014). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 431 (2014).]
25. P. T. Anastas, T. C. Williamson, in *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, P. T. Anastas, T. C. Williamson (Eds.), Oxford University Press, 1998, p. 1.
26. M. B. Gawande, V. D. B. Bonifacio, R. Luque, P. S. Branco, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 5522 (2013).
27. P. B. Thakur, H. M. Meshram, *RSC Adv.*, **4**, 5343 (2014).
28. S. Paladhi, M. Bhati, D. Panda, J. Dash, *J. Org. Chem.*, **79**, 1473 (2014).
29. D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, R. Lesyk, *Arch. Pharm.*, **344**, 514 (2011).
30. N. H. Eshba, H. M. Salama, *Pharmazie*, **40**, 320 (1985).
31. S. M. Rida, H. M. Salama, I. M. Labouta, Y. S. A. Ghany, *Pharmazie*, **40**, 727 (1985).
32. D. Kaminsky, A. K. Gzella, R. Lesyk, *Synth. Commun.*, **44**, 231 (2014).
33. Y. A. Ammar, Y. A. Mohamed, G. A. M. El-Hagali, A. S. Abd El-Aal, M. S. A. El-Gaby, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **185**, 1386 (2010).
34. A. Safer, M. Rahmouni, F. Carreaux, L. Paquin, O. Lozach, L. Meijer, J. P. Bazureau, *Chem. Pap.*, **65**, 332 (2011).
35. R. T. Pardasani, P. Pardasani, A. Jain, S. Kohli, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **179**, 1569 (2004).
36. Y. Zhong, M. Xue, X. Zhao, J. Yuan, X. Liu, J. Huang, Z. Zhao, H. Li, Y. Xu, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 1724 (2013).
37. G. N. Masoud, A. M. Youssef, M. M. Abdel Khalek, A. E. Abdel Wahab, I. M. Labouta, A. A. B. Hazzaa, *Med. Chem. Res.*, **22**, 707 (2013).
38. F. Erben, D. Michalik, H. Feist, D. Kleebblatt, M. Hein, A. Matin, J. Iqbal, P. Langer, *RSC Adv.*, **4**, 10879 (2014).
39. F. Xue, A. D. MacKerell, Jr., G. Heinzl, K. Hom, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1700 (2013).
40. R. Lesyk, O. Vladzimirska, B. Zimenkovsky, V. Horishny, I. Nektageyev, V. Solyanyk, O. Vovk, *Boll. Chim. Farm.*, **137**, 210 (1998).
41. L. Ya. Ladnaya, E. M. Protsenko, *Pharm. Chem. J.*, **2**, 257 (1968). [*Хим.-фарм. журн.*, **2**, № 5, 24 (1968).]
42. K. C. Joshi, D. Sharma, B. S. Joshi, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **48**, 33 (1990).
43. R. K. Upadhyay, S. Attri, S. Upadhyay, H. K. Tiwari, *Asian J. Chem.*, **23**, 3127 (2011).
44. B. N. Singh, *J. Indian Chem. Soc.*, **57**, 758 (1980).
45. N. Hosseinzadeh, M. Hasani, A. Foroumadi, H. Nadri, S. Emami, N. Samadi, M. A. Faramarzi, P. Saniee, F. Siavoshi, N. Abadian, Y. Mahmoudjanlou, A. Sakhteman, A. Moradi, A. Shafiee, *Med. Chem. Res.*, **22**, 2293 (2013).
46. I. A. Mazur, P. M. Kochergin, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **3**, 706 (1967). [*Химия гетероцикл. соединений*, 894 (1967).]
47. A. N. Krasovskii, P. M. Kochergin, A. B. Roman, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **7**, 767 (1971). [*Химия гетероцикл. соединений*, 822 (1971).]
48. S. V. Vasilevskii, Yu. V. Nelyubina, N. G. Kolotyrkina, P. A. Belyakov, L. B. Kulikova, A. N. Kravchenko, *Mendeleev Commun.*, **20**, 288 (2010).
49. G. A. Gazieva, E. A. Shishkova, L. B. Kulikova, N. G. Kolotyrkina, N. V. Sigay, A. N. Kravchenko, *J. Heterocycl. Chem.*, **51**, 921 (2014).
50. A. A. Shvets, S. V. Kurbatov, *Russ. Chem. Bull.*, **59**, 1979 (2010). [*Изв. АН, Сер. хим.*, 1928 (2010).]
51. R. Lesyk, O. Vladzimirska, S. Holota, L. Zaprutko, A. Gzella, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 641 (2007).
52. N. M. Turkevich, G. N. Sementsiv, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **20**, 24 (1984). [*Химия гетероцикл. соединений*, 29 (1984).]
53. D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, R. Lesyk, *J. Med. Chem.*, **55**, 8630 (2012).
54. S. Ray, C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 5078 (2013).
55. R. Baharfhar, N. Shariati, *C. R. Chim.*, **17**, 413 (2014).

56. S. Ray, A. Bhaumik, A. Dutta, R. J. Butcher, C. Mukhopadhyay, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 2164 (2013).
57. J. Kunze, N. Todoroff, P. Schneider, T. Rodrigues, T. Geppert, F. Reisen, H. Schreuder, J. Saas, G. Hessler, K.-H. Baringhaus, G. Schneider, *J. Chem. Inf. Model.*, **54**, 987 (2014).
58. N. Foloppe, L. M. Fisher, R. Howes, A. Potter, A. G. S. Robertson, A. E. Surgenor, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 4792 (2006).
59. K. E. Finch, C. E. Knezevic, A. C. Nottbohm, K. C. Partlow, P. J. Hergenrother, *ACS Chem. Biol.*, **7**, 563 (2012).
60. H. Altıntaş, Ö. Ates, B. S. Uydeş-Doğan, F. A. İlkay, D. Kaleli, O. Özdemir, S. Birteksöz, G. Ötük, D. Satana, M. Uzun, *Arzneim. Forsch.*, **56**, 239 (2007).
61. X. Hu, M. Vujanac, N. Southall, C. E. Stebbins, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 1056 (2013).
62. C. Fan, M. D. Clay, M. K. Deyholos, J. C. Vederas, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 2141 (2010).
63. K. Engels, C. Beyer, M. L. Suárez Fernández, F. Bender, M. Gaßel, G. Unden, R. J. Marhöfer, J. C. Mottram, P. M. Selzer, *ChemMedChem*, **5**, 1259 (2010).
64. S. L. Johnson, L.-H. Chen, M. Pellecchia, *Bioorg. Chem.*, **35**, 306 (2007).

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия  
e-mail: gaz@ioc.ac.ru

Поступило 4.09.2014