

УДК 615.012.1:547.789/.793

М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, І.Л. Демчук, Р.Б. Лесик

**СИНТЕЗ НОВИХ 1,3,4-ОКСА(ТІА)ДІАЗОЛЗАМІЩЕНИХ
(2,4-ДІОКСОТІАЗОЛІДИН-5-ІЛІДЕН)АЦЕТАМІДІВ
ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна*

e-mail: roman.lesyk@gmail.com

Резюме: На основі реакції ацилювання 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів та 2-аміно-5-меркапто(алкілтіо)-1,3,4-тіадіазолів хлорангідридом 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти одержано ряд нових неконденсованих похідних з тіазолідиновим та 1,3,4-окса(тіа)діазольним гетероциклічними фрагментами. Одержані 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-*N*-(5-арил(меркапто)-1,3,4-окса(тіа)діазол-2-іл)ацетаміди хімічно модифіковані за *N3* положенням тіазолідинового циклу в реакціях алкілювання з *N*-арилхлороацетамідами. Здійснено скринінг протипухлинної та антитрипаносомної активностей отриманих сполук.

Ключові слова: 4-тіазолідинони, 1,3,4-окса(тіа)діазоли, протипухлинна активність, антитрипаносомна активність.

Вступ. Широкий спектр фармакологічної активності неконденсованих похідних тіазолідину¹ та 1,3,4-окса(тіа)діазолів^{9,20} обумовлює значний інтерес до зазначених гетероциклічних систем як потенційних високоактивних сполук.

Для неконденсованих похідних окса(тіа)діазолу з тіазолідиновим^{19,21}, бензімідазольним¹⁸ чи ізатиним⁶ фрагментами характерними є протипухлинна^{7,19}, протитуберкульозна^{4,17}, протизапальна¹², противірусна¹³, протигрибкова¹⁶ та антиоксидантна¹⁸ дії.

Серед сполук зазначеного класу також ідентифіковані інгібітори гістондеацетилази (HDAC)⁷ та тирозинфосфатази SHP-2²¹ як потенційні протипухлинні засоби, інгібітори інтегрази HIV-1¹³, інгібітори амінопептидази *N* (APN)¹⁰, інгібітори карбоангідрази CA⁶, тощо.

Одним з пріоритетних напрямків розвитку тематики неконденсованих похідних 4-тіазолідину та 1,3,4-окса(тіа)діазолу можна розглядати синтез та дослідження біологічної активності нових *N*-окса(тіа)діазолзаміщених амідів алканкарбонових кислот тіазолідинового ряду, враховуючи, що серед сполук зазначеного класу ідентифіковані високоактивні протимікробні³, протизапальні¹¹ та антиоксидантні¹¹ агенти, зокрема з тіадіазольними³, тіазольними¹¹ чи бензотіазольними¹¹ фрагментами у молекулах.

Мета дослідження – здійснити синтез нових амідів 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденаце-

татної кислоти з окса(тіа)діазольними фрагментами у молекулах та провести дослідження їх протипухлинної та антитрипаносомної активності *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження. Синтетичні дослідження проведені з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США).

Структура і склад ключових синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США)^{5,8,15}.

Вивчення антитрипаносомної активності відібраних сполук проводилось в Національному музеї природничої історії (Франція) під керівництвом професора *Філіпа Грелле (Philippe Grellier)* на штамі *Trypanosoma brucei brucei* (ТВВ).

Експеримент проводився на 96-лункових мікропластинах з культуральним середовищем та відповідним штамом паразита в концентрації 10⁻⁵ клітин/мл для концентрацій 10 мкг/мл та 1 мкг/мл досліджуваних сполук. За негативний контроль обрано лунки з розчином ДМСО, середовищем та клітинами паразитів.

Пластини інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO₂ протягом 24 год. з наступним додаванням 20 мкл барвника *Alamar Blue*. Після

4-годинного інкубування вимірювали флуоресценцію і за її рівнем визначали відсотки росту паразитів.

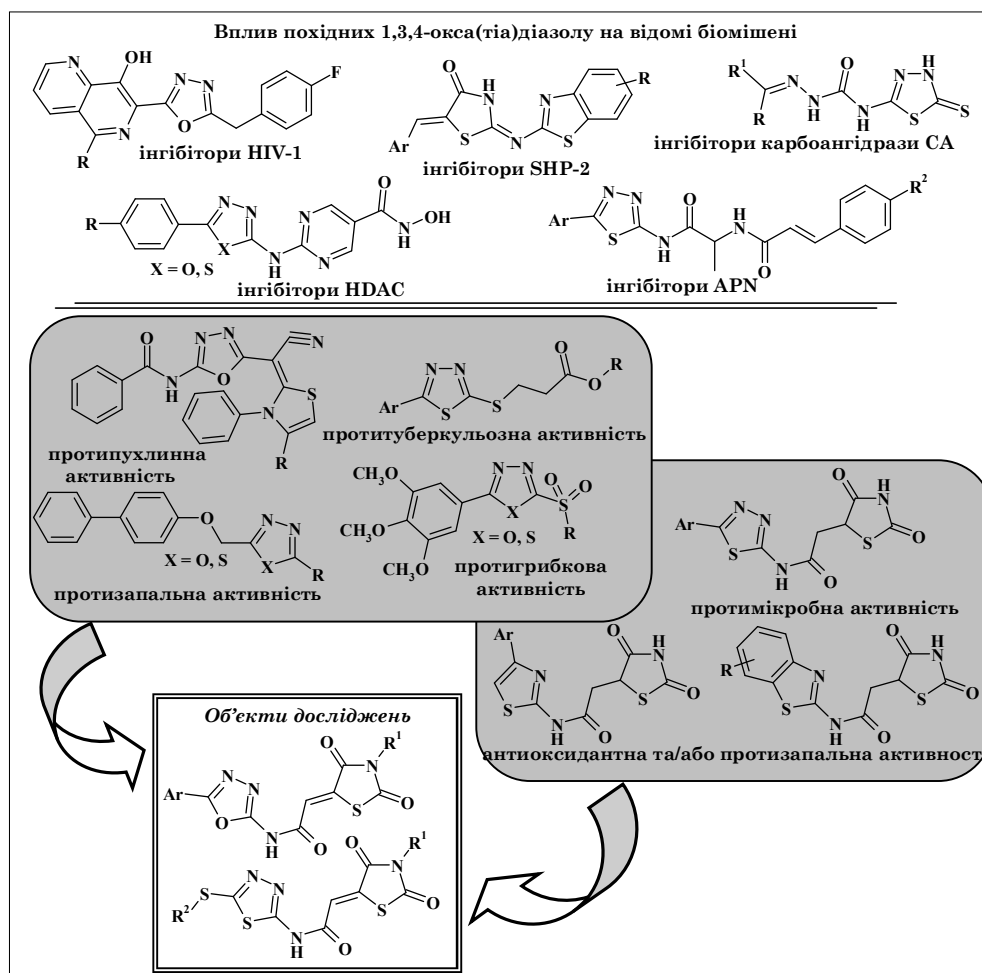
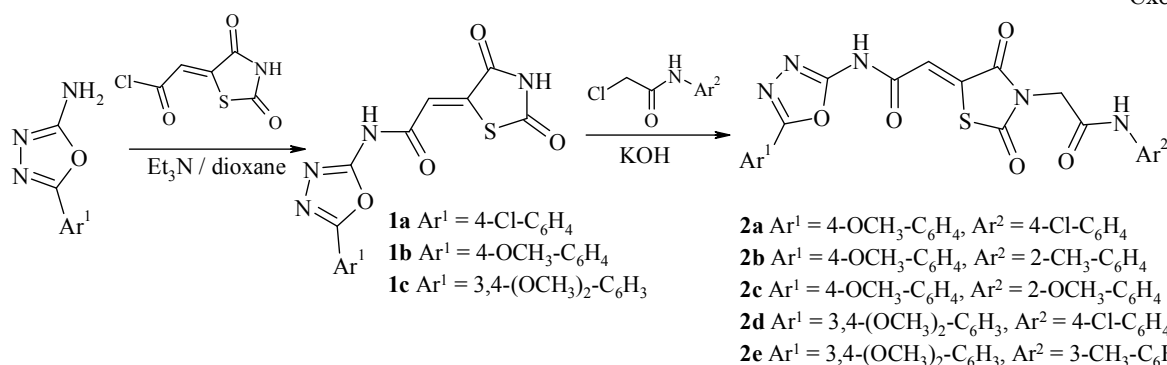


Рис. 1. Фармакологічний потенціал 2,5-дизаміщених похідних 1,3,4-окса(тіа)діазолу та амідів 2,4-тіазолідиндіон-5-ацетатної кислоти (світовий досвід).

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті реакції вихідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів, одержаних за відомою методикою¹⁴, з хлорангідридом 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти синтезовані відповідні 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл) ацетаміди **1a-c**. При наступній взаємодії ка-

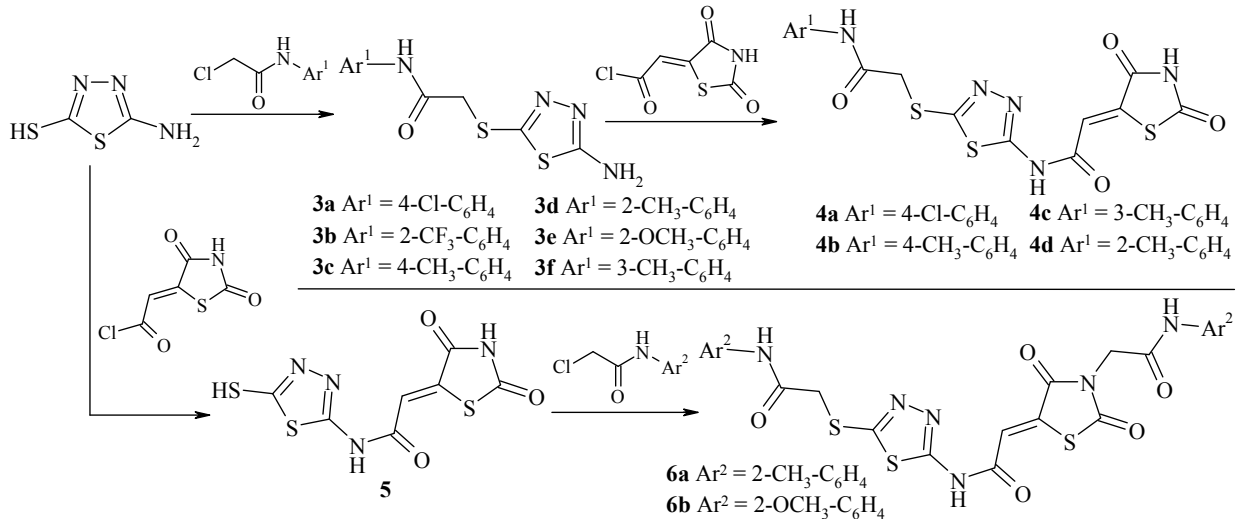
лійних солей сполук **1b-c**, одержаних *in situ*, з *N*-арилхлороацетамідами в середовищі етанолу та ДМФА одержано ряд нових неконденсованих 3,5-дизаміщених похідних тіазолідину з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у молекулах **2a-e** (схема 1).



З метою одержання структурно споріднених тіадіазоліл-тіазолідинонів як вихідні реагенти обрано 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазол та його *S*-алкільовані похідні **3a-f** (сполуки **3a** та **3b** синтезовані і описані раніше²). У результаті ацилювання вихідних сполук хлорангідридом 2,4-діоксотіазолідин-

5-іліденацетатної кислоти в середовищі діоксану в присутності еквімольної кількості триетиламіну одержано ряд відповідних 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-*N*-(5-меркапто(алкілтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамідів **4a-d** та **5**.

Схема 2



Наявність NH- та SH-кислотних центрів дозволило провести хімічну модифікацію сполуки **5** одночасно по двох функціональних групах шляхом генерування *in situ* калійних солей та подальшій реакції алкілювання з подвійним надлишком *N*-арилхлороацетамідів з утворенням цільових продуктів **6a-b** (схема 2).

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. У спектрах ПМР протони метильної та метоксильної груп утворюють синглети при 2,19-2,31 та 3,83-3,91 м.ч. відповідно. Протони метиленової групи фрагменту CH₂CO утворюють синглет в області 3,92-3,99 м.ч. (сполуки **3c-f**), 4,02-4,31 (сполуки **4a-d**, **6a-b**) або 4,47-4,59 м.ч. (сполуки **2a-e**). Сигнал двох протонів аміногрупи (сполуки **3c-f**) проявляється у вигляді синглету при 7,17-7,20 м.ч., а метиліденовий протон у положенні 5 тіазолідинового циклу резонує у вигляді синглету при 7,14-7,38 м.ч. (сполуки **1a-c**, **2a-e**, **4a-d**, **5**). Сигнал протону амідної групи CONH утворює синглет або широкий синглет в ділянці слабого магнітного поля при 9,46-10,53 м.ч. (сполуки **2a-e**, **3c-f**, **6a-b**), 12,73-12,84 м.ч. (сполуки **1a-c**), 13,03-13,49 м.ч. (сполуки **4a-d**, **5**) або не проявляється в результаті дейтерообміну з розчинником.

Протиракова активність сполук **1a**, **1c**, **3a**, **3b**, **3d**, **3e** та **3f** вивчалась у концентрації

10⁻⁵ моль/л *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланому, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані представлені як відсоток росту клітин ліній раку на фоні речовин у порівнянні з контролем.

Загалом за результатами прескринінгу тестовані 1,3,4-окса(тіа)діазолзаміщені (2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)ацетаміди, за винятком описаної раніше сполуки **3a²**, не проявили протипухлинної активності, середні значення мітотичної активності становлять 97,46-101,78%.

Можна відзначити помірний вплив сполук на окремі клітинні лінії лейкемії, раку нирок та ЦНС (табл. 1). Так, досліджувані сполуки на фоні загальної незначної активності в концентрації 10⁻⁵ М характеризуються селективністю дії на окремі лінії лейкемії MOLT-4 (**1a**, GP=70,21%), SR (**1a**, GP=67,00%), HL-60(TB) (**3b**, GP=62,85%), раку нирок A498 (**1a**, GP=69,01%), UO-31 (**3d**, GP=82,77%; **3e**, GP=83,42%; **3f**, GP=80,26%) та раку ЦНС SNB-75 (**1c**, GP=64,28%). Особливо слід відзначити високий цитостатичний ефект сполуки **3b** на лінію лейкемії CCRF-CEM, яка в концентрації 10⁻⁵ М зумовлює інгібування росту клітин на 95,56% (GP=4,44%).

Таблиця 1. Характеристика мітотичної активності досліджуваних сполук

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин	Мітотична активність, %
1a	97,46	67,00 ÷ 118,05	MOLT-4 (лейкемія) SR (лейкемія) A498 (рак нирок)	70,21 67,00 69,01
1c	97,97	64,28 ÷ 116,24	SNB-75 (рак ЦНС)	64,28
3b	101,78	4,44 ÷ 131,65	CCRF-CEM (лейкемія) HL-60(TB) (лейкемія)	4,44 62,85
3d	101,56	82,77 ÷ 118,88	UO-31 (рак нирок)	82,77
3e	100,88	83,42 ÷ 115,71	UO-31 (рак нирок)	83,42
3f	100,53	80,26 ÷ 115,23	UO-31 (рак нирок)	80,26

В результаті дослідження антитрипаносомної активності сполук **3a** та **3b** на штамі *Trypanosoma brucei brucei* (ТВВ) в концентраціях 10 мкг/мл та 1 мкг/мл проведено оцінку відсотків інгібування росту паразитів. Результати прескринінгу антитрипаносомної активності *in vitro* показали, що досліджувані сполуки мають незначний вплив на ріст клітин штаму ТВВ (табл. 2).

Таблиця 2. Результати прескринінгу антитрипаносомної активності *in vitro* досліджуваних сполук

Сполука	Відсотки інгібування росту	
	10 мкг/мл	1 мкг/мл
3a	26,29	7,44
3b	7,72	24,11

Експериментальна хімічна частина.

Спектри ПМР вимірювались на приладі «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахованим ($\pm 0,3\%$).

Загальна методика синтезу 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-N-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідів (1a-1c). У плоскодонну колбу місткістю 250 мл поміщають 0,02 моль відповідного 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу, суспендують у 40 мл безводного діоксану і додають еквімолярну кількість триетиламіну. В окремій колбі розчиняють 0,02 моль хлорангідриду 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти в 20 мл безводного діоксану, одержаний розчин повільно при механічному перемішуванні додають до суспензії. Вміст колби, який в результаті реакції інтенсивно нагрівається, витримують протягом 30 хв. в термічній шафі при температурі 90-95°C, після чого охолоджують і заливають водою. Продукт реакції, який при цьому випадає в осад, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА-оцтова кислота (1:2).

Сполука 1a. Вихід 84%. Т. топл. 204-205°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7,21с (1H, -CH=); 7,66д (2H, аром, J=8,0 Hz); 7,93д (2H, аром, J=7,9 Hz); 12,84шс (2H, CONH, NH-тіазолідин).

Сполука 1b. Вихід 81%. Т. топл. >270°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,85с (3H, OCH₃); 7,14д (2H, аром, J=8,6 Hz); 7,22шс (1H, -CH=); 7,87д (2H, аром, J=8,6 Hz); 12,73шс (2H, CONH, NH-тіазолідин).

Сполука 1c. Вихід 84%. Т. топл. 232-233°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,86с (6H, 2*OCH₃); 7,13-7,19м, 7,40-7,49м (4H, -CH=, аром); 12,74шс (2H, CONH, NH-тіазолідин).

Загальна методика синтезу N-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2-[2,4-діоксо-3-(арилкарбаминоілметил)тіазолідин-5-іліден]ацетамідів (2a-2e). До суспензії 0,005 моль сполуки **1b** чи **1c** в 10 мл етанолу додають 0,005 моль КОН в 5 мл етанолу. Нагрівають протягом 10 хв. до повного переходу вихідної сполуки у калійну сіль, яка випадає у вигляді білого аморфного осаду. Після цього до реакційної суміші додають 10 мл ДМФА, 0,006 моль відповідного N-арилхлор-ацетаміду та декілька кристалів калію йодиду як каталізатора. Кип'ятять протягом 5 год. у колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають послідовно етанолом, водою, знову етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол.

Сполука 2a. Вихід 76%. Т. топл. 244-245°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,83с (3H, OCH₃); 4,50с (2H, CH₂CO); 7,06с (2H, аром); 7,31с (1H, -CH=); 7,39с, 7,58с, 7,89с (6H, аром); 10,53с (1H, NH); 12,74шс (1H, NH).

Сполука 2b. Вихід 72%. Т. топл. 235-236°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,29с (3H, CH₃); 3,91с (3H, OCH₃); 4,56с (2H, CH₂CO); 7,11-7,21м, 7,44с, 7,94с (9H, -CH=, аром); 9,55шс (1H, NH).

Сполука 2c. Вихід 77%. Т. топл. 233-234°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,87с (6H, 2*OCH₃); 4,59с (2H, CH₂CO); 6,88с, 6,99-7,14м (5H, аром); 7,38с (1H, -CH=); 7,90-7,96м (3H, аром); 9,62с (1H, NH).

Сполука 2d. Вихід 74%. Т. топл. 229-230°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,90с (6H, 2*OCH₃); 4,50с (2H, CH₂CO); 7,08с, 7,28с, 7,47-7,57м (8H, -CH=, аром); 10,30с (1H, NH).

Сполука 2е. Вихід 75%. Т. топл. 223-224°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,31с (3H, CH₃); 3,88с (6H, 2*OCH₃); 4,47с (2H, CH₂CO); 6,85с, 7,07с, 7,11с, 7,31-7,52м (8H, -CH=, аром); 10,19с (1H, NH).

Загальна методика синтезу 2-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл)ацетамідів (сполуки 3с-3f синтезовано вперше). До суспензії 0,004 моль 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолу в 10 мл етанолу додають еквівалентну кількість КОН у 2-3 мл етанолу і до утвореного розчину калійної солі вносять 0,004 моль відповідного N-арилхлороацетаміду, кілька кристалів KI та кип'яють під зворотнім холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш після повного охолодження виливають на воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізовують з етанолу.

Сполука 3с. Вихід 87%. Т. топл. 188-189°C.

Сполука 3d. Вихід 83%. Т. топл. 177-178°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,23с (3H, CH₃); 3,96с (2H, CH₂CO); 7,03т, 7,11-7,16м (3H, аром); 7,20с (2H, NH₂); 7,51д (2H, аром, J=7,6 Hz); 9,50с (1H, NH).

Сполука 3е. Вихід 76%. Т. топл. 162-163°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,86с (3H, OCH₃); 3,99с (2H, CH₂CO); 6,87т, 6,94д, 7,02т (3H, аром); 7,19с (2H, NH₂); 8,08д (2H, аром, J=7,5 Hz); 9,46с (1H, NH).

Сполука 3f. Вихід 82%. Т. топл. 141-142°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,31с (3H, CH₃); 3,92с (2H, CH₂CO); 6,82д (1H, аром, J=6,8 Hz); 7,11-7,17м (3H, аром, NH₂); 7,32д (1H, аром, J=7,9 Hz); 7,40с (1H, аром); 10,06с (1H, NH).

Загальна методика синтезу 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-N-[5-(арилкарба-міноілметилсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]ацетамідів (4а-4d) та 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-N-(5-меркапто-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміду 5. У плоскодонну колбу місткістю 100 мл поміщають 0,005 моль відповідного 2-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл)ацетаміду або 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолу, розчиняють у 10 мл безводного діоксану і додають еквімолярну кількість триетиламіну (розчин А). В окремій колбі розчиняють 0,005 моль хлорангідриду 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти в 5 мл безводного діоксану, після чого повільно при механічному перемішуванні додають до розчину А. Реакційну суміш витримують протягом 30 хв в термічній шафі при температурі 90-95°C, охолоджують і залива-

ють водою. Продукт реакції, який при цьому випадає в осад, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізовують із суміші ДМФА-оцтова кислота (1:2).

Сполука 4а. Вихід 81%. Т. топл. 256-257°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,26с (2H, CH₂CO); 7,24с (1H, -CH=); 7,38д (2H, аром, J=8,5 Hz); 7,62д (2H, аром, J=8,6 Hz); 10,50с (1H, NH); 13,42шс (1H, NH).

Сполука 4б. Вихід 78%. Т. топл. 264-265°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,25с (3H, CH₃); 4,22с (2H, CH₂CO); 7,11д (2H, аром, J=8,1 Hz); 7,22с (1H, -CH=); 7,46д (2H, аром, J=8,1 Hz); 10,27с (1H, NH); 13,32шс (1H, NH).

Сполука 4с. Вихід 74%. Т. топл. 253-254°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,28с (3H, CH₃); 4,24с (2H, CH₂CO); 6,89д (1H, аром, J=7,2 Hz); 7,20т (1H, аром, J=7,7; 7,9 Hz); 7,24с (1H, -CH=); 7,36д (1H, аром, J=8,1 Hz); 7,43с (1H, аром); 10,28с (1H, NH); 13,32 (шс, 1H, NH).

Сполука 4d. Вихід 76%. Т. топл. 246-247°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,22с (3H, CH₃); 4,28с (2H, CH₂CO); 7,08-7,25м (4H, -CH=, аром); 7,44д (1H, аром, J=7,6 Hz); 9,71с (1H, NH); 13,49шс (1H, NH).

Сполука 5. Вихід 77%. Т. топл. 212-213°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7,14с (1H, -CH=); 13,03шс (2H, CONH, NH-тіазолідин); 14,21шс (1H, SH).

Загальна методика синтезу 2-[2,4-діоксо-3-(арилкарба-міноілметил)тіазолідин-5-іліден]-N-[5-(арилкарба-міноілметилсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]ацетамідів (6а-6b). До суспензії 0,004 моль 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-N-(5-меркапто-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміду в 10 мл етанолу додають двократний надлишок КОН у 5 мл етанолу і до утвореного розчину подвійної калійної солі вносять 0,008 моль відповідного N-арилхлороацетаміду, кілька кристалів KI та кип'яють під зворотнім холодильником протягом 5 год. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають послідовно етанолом, водою, знову етанолом та ефіром, висушують і перекристалізовують з суміші ДМФА-етанол.

Сполука 6а. Вихід 71%. Т. топл. 173-174°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,19с (6H, 2*CH₃); 4,02с (4H, 2*CH₂CO); 7,09т (2H, аром, J=7,2 Hz); 7,15-7,22м (4H, аром); 7,35с (1H, -CH=); 7,42д (2H, аром, J=7,9 Hz); 9,59с (2H, 2*NH).

Сполука 6b. Вихід 67%. Т. топл. 169-170°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,84с (6H, 2*OCH₃); 4,31с (4H, 2*CH₂CO); 6,91т (2H, аром, J=6,7 Hz); 7,04-7,09м (4H, аром); 7,24с (1H, -CH=); 7,98д (2H, аром, J=8,1 Hz); 9,63с (2H, 2*NH).

Висновки:

1. В результаті проведених досліджень одержано ряд амідів 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти з окса(тіа)діазольними фрагментами у молекулах та проведено їх подальшу хімічну модифікацію в умовах реакції алкілювання з *N*-арилхлороацетамідами.
2. Проведено скринінг біологічної активності синтезованих 1,3,4-(окса)тіадіазолзамі-

шених (2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)ацетамідів та встановлено, що тестовані сполуки на фоні невисокої цитотоксичності володіють селективним впливом на окремі лінії ракових клітин. Сполуки **3a** та **3b** характеризуються незначним інгібувальним впливом *in vitro* на ріст клітин штаму *Trypanosoma brucei brucei*.

Автори статті висловлюють щире подяку професору Філіпу Грейльєру (Philippe Grellier) та співробітникам наукової групи «Адаптація найпростіших до їх середовища» Національного музею природничої історії за проведене *in vitro* тестування протипаразитарної активності синтезованих сполук; а також д-ру В.Л. Нараяначу (Dr. V.L. Narayanan, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене *in vitro* тестування протиракової активності синтезованих сполук.

Література:

1. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. Вінниця: Нова книга, 2004. –106с.
2. Синтез і протипухлинна активність неконденсованих систем з 1,3,4-тіадіазольним і 4-тіазолідиноновим фрагментами / Д.Я. Гаврилюк, М.І. Лелюх, О.М. Грабоус [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики – 2011. – Вип. XXIV, №3. – С. 15-18.
3. Alegaon S.G. New thiazolidinedione-5-acetic acid amide derivatives: Synthesis, characterization and investigation of antimicrobial and cytotoxic properties / S.G. Alegaon, K.R. Alagawadi // Med. Chem. Res. – 2012. –Vol. 21. – P. 816-824.
4. Ali M.A. Oxadiazole mannich bases: Synthesis and antimycobacterial activity / M.A. Ali, M. Shaharyar // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. – P. 3314-3316.
5. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // Drug Development Research. – 1995. – Vol. 34. – P.91-109.
6. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity / M.K. Abdel-Hamid, A.A. Abdel-Hafez, N.A. El-Koussi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. –Vol. 15. – P.6975-6984.
7. 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors / H. Rajak, A. Agarawal, P. Parmar [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. –Vol. 21. – P. 5735-5738.
8. Grever M.R. The national cancer institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncology. –1992. –Vol. 19, №6. – P.622-638.
9. Khan I. Oxadiazoles as privileged motifs for promising anticancer leads: Recent advances and future prospects / I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – Vol. 346. – P. 1–20.
10. Novel aminopeptidase N inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold / G. Tu, S. Li, H. Huang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 6663-6668.
11. Novel 2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamides as antioxidant and/or anti-inflammatory compounds / S. Koppireddi, J.R. Komsani, S. Avula [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 66. – P. 305–313.
12. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties / H. Kumar, S.A. Javed, S.A. Khan [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 2688–2698.
13. QSAR study of substituted 1,3,4-oxadiazole naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors / V. Ravichandran, S. Shalini, K. Sundram [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P.2791–2797.
14. Rajak H. Synthesis and local anesthetic activity of some novel *N*-[5-(4-substituted)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides / H. Rajak, M. D. Kharya, P. Mishra // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2008. – Vol. 341. – P. 247-261.
15. Shoemaker R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P.813-823.
16. Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives / C.-J. Chen, B.-A. Song, S. Yang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 3981-3989.
17. Synthesis and antimycobacterial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]propionates / A. Foroumadi, Z. Kargar, A.

- Sakhteman* [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 1164-1167.
18. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class / *C. Kus, G. Ayhan-Kilcigil, S. Ozbey* [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 4294-4303.
19. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles / *S. Bondock, S. Adel, H.A. Etman* [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 48. – P. 192-199.
20. 1,3,4-Thiadiazole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities / *A.K. Jain, S. Sharma, A. Vaidya* [et al.] // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2013. – Vol. 81. – P. 557-576.
11. 2-Thiazolylimino/heteroarylino-5-arylidene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action / *A. Geronikaki, P. Eleftheriou, P. Vicini* [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 5221-5228.

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,3,4-ОКСА(ТИА)ДИАЗОЛЗАМЕЩЕННЫХ (2,4-ДИОКСОТИАЗОЛИДИН-5-ИЛИДЕН)АЦЕТАМИДОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

М.И. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зименковский, И.Л. Демчук, Р.Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: На основании реакции ацилирования 2-амино-5-арил-1,3,4-оксадиазолов и 2-амино-5-меркапто(алкилтио)-1,3,4-тиадиазолов хлорангидридом 2,4-диоксотиазолидин-5-илиденуксусной кислоты получено ряд новых неконденсированных производных с тиазолидиновым и 1,3,4-окса(тия)дiazольными гетероциклическими фрагментами. Синтезированные 2-(2,4-диоксотиазолидин-5-илиден)-N-(арил(меркапто)-1,3,4-окса(тия)дiazол-2-ил)ацетамиды химически модифицированы по N3 положению тиазолидинового цикла в реакциях алкилирования с N-арилхлороацетамидами. Проведено скрининг противоопухолевой и антитрипаносомной активности полученных соединений.

Ключевые слова: 4-тиазолидиноны, 1,3,4-окса(тия)дiazолы, противоопухолевая активность, антитрипаносомная активность.

UDK 615.012.1:547.789/.793

SYNTHESIS OF NOVEL 1,3,4-OXA(THIA)DIAZOLE-SUBSTITUTED (2,4-DIOXOTHIAZOLIDINE-5-YLIDENE)-ACETAMIDES AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

M.I. Lelyukh, D.Ya. Havrylyuk, B.S. Zimenkovsky, I.L. Demchuk, R.B. Lesyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: Based on the acylation reaction of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles and 2-amino-5-mercapto(alkylthio)-1,3,4-thiadiazoles with (2,4-dioxothiazolidine-5-ylidene)-acetyl chloride the synthesis of novel non-condensed compounds with thiazolidine and 1,3,4-oxa(thia)diazole fragments was carried out. Further chemical modification of N3-thiazolidine position of synthesized 2-(2,4-dioxothiazolidine-5-ylidene)-N-(5-aryl(mercapto)-1,3,4-oxa(thia)diazole-2-yl)-acetamides was performed via alkylation reaction with N-arylchloroacetamides. A screening of antitumor and antitrypanosomal activities of synthesized compound was carried out.

Key words: 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxa(thia)diazoles, antitumor activity, antitrypanosomal activity.

Надійшла до редакції 03.01.2014 р.