

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЛЕЛЮХ МАР'ЯН ІВАНОВИЧ

УДК 615.012.1:547.789/.793

**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНУ З
ТІА(ОКСА)ДІАЗОЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ У МОЛЕКУЛАХ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Львів - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор
Лесик Роман Богданович
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувач кафедри фармацевтичної, органічної
і біоорганічної хімії.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Коваленко Сергій Іванович
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри органічної і біоорганічної хімії;

доктор хімічних наук, доцент
Матійчук Василь Степанович
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
професор кафедри органічної хімії.

Захист відбудеться «03» березня 2017 року о 10⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «02» лютого 2017 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

І.В. Драпак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових біологічно активних сполук як один з пріоритетних напрямків сучасної медичної та органічної хімії поступово набув спрямованого характеру, що особливо яскраво виражено в останні роки та обумовлено наявністю достовірної інформації про біологічні мішені та механізми реалізації фармакологічного ефекту на молекулярному рівні. Такий підхід до створення нових лікарських препаратів значно розширює можливості та дозволяє більш оперативно та ефективно вирішувати поставлені завдання. Перспективним «структурним блоком» для раціонального дизайну «лікоподібних» молекул є ядро 4-тіазолідинону – відомий біофорний фрагмент, для якого характерні протипухлинна, противірусна, протизапальна, антибактеріальна, гіпоглікемічна гіполіпідемічна активності, тощо. Проблемі тіазолідинонів присвячено ряд фундаментальних наукових робіт (Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, 2004, 2009, 2011; R. Ottanà, R. Maccari, 2005, 2009, 2011; Т. Tomašić, 2009; Mendgen, 2012; V.S. Jain, 2013), що є беззаперечним аргументом на користь їх доцільності та актуальності для фармацевтичної хімії. Оправданим в контексті пошуку потенційно біологічно активних сполук є поєднання ядра 4-тіазолідинону з іншими гетероциклами, зокрема 1,3,4-тіа(окса)діазольними. Так, до похідних 1,3,4-тіа- та оксадіазолу в останні десятиріччя спостерігається підвищений інтерес з боку науковців, що пов'язано з ідентифікацією інгібіторів α -глюкозидази (Н. Kashtoh, 2014), катепсину К (J.T. Palmer, 2006), тирозинази (М.Т.Н. Khan, 2005), пірофосфатази та фосфодіестерази (К.М. Khan, 2009), гістондезацетилази (Н. Rajak, 2011) теломерази (Y.-B. Zhang, 2012), кіназ сімейства FAK (S. Zhang, 2012), тощо. Крім того, у медичній хімії часто використовують біоізостеризм карбоксильної, амідної або естрової груп та оксадіазольного циклу. Тому молекулярний дизайн фармакологічно привабливих 1,3,4-тіа(окса)діазол-заміщених 4-тіазолідинонів є актуальним і перспективним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблеми «Фармація» МОЗ України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (державна реєстрація № 0111U010499, шифр теми ІН 10.06.0001.11).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи був синтез похідних 4-тіазолідинону та споріднених гетеросистем з 1,3,4-тіа(окса)діазольними фрагментами для пошуку нових високоактивних та малотоксичних сполук як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

- синтезувати похідні 2-імінотіазолідин-4-ону циклізацією 2-хлоро-*N*-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)ацетамідів та здійснити їх хімічну модифікацію в реакції з ароматичними альдегідами та похідними ізатину;

- дослідити прототропну аміно-імінну таутомерію синтезованих 2-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів на основі спектральних методів і даних рентгеноструктурного аналізу ключових сполук;
- запропонувати методи одержання неописаних раніше 1,3,4-тіа(окса)діазолзаміщених амідів та діамідів на основі моно- та дикарбонових кислот 2,4-тіазолідиндіонового ряду в реакціях ацилювання та *N*-алкілювання;
- провести молекулярний дизайн та здійснити синтез нових неконденсованих похідних 4-тіазолідинону та 1,3,4-оксадіазолу, з'єднаних між собою 2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-ілацетамідним лінкерним угрупованням;
- одержати серії 2-гідразонопохідних 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу на основі *N*^l-(6-арилімідазо[2,1-*b*]-тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів як *S,N*-бінуклеофільних реагентів в реакції [2+3]-циклоконденсації з різними еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺;
- для синтезованих сполук дослідити протипухлинну, антитрипаносомну, противірусну та антифіброзну активність *in vitro*, а також вивчити гостру токсичність *in vivo*. Провести аналіз кореляції «структура – активність» і виділити «сполуки-хіти» для подальших поглиблених досліджень;
- провести *in silico* дослідження методом гнучкого молекулярного докінгу та *COMPARE* аналізу групи потенційних протипухлинних агентів, на основі якого висунути гіпотези про механізм дії та сформулювати рекомендації до спрямованого синтезу нових «лікоподібних молекул».

Об'єктами дослідження були реакції оксидативної циклізації, ацилювання, *N*- та *S*-алкілювання, формілювання, [2+3]-циклоконденсації, Кньовенагеля.

Предметом дослідження стали 1,3,4-тіа(окса)діазолзаміщені похідні 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз (РСА), фармакологічний скринінг, *COMPARE* аналіз, молекулярний докінг.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено методи синтезу нових 4-тіазолідинонів та 2,3-дигідротіазолів з 1,3,4-тіа(окса)діазольними або імідазо[2,1-*b*]тіадіазольними фрагментами у молекулах. У результаті циклізації 2-хлоро-*N*-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)ацетамідів під дією амонію тіоціанату синтезовано ряд 1,3,4-тіа(окса)діазолзаміщених 2-імінотіазолідин-4-онів, які модифіковано в реакції Кньовенагеля з арил(гетерил)карбальдегідами та похідними ізатину з утворенням 5-ліденпохідних. Взаємодією 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідів з калійними солями 2,4-тіазолідиндіону та його 5-ариліденпохідних одержано групу невідомих раніше *N*-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)заміщених амідів 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти та їх 5-арил(ізатин)ліденпохідних. Алкілюванням *N*-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)заміщеними 2-хлороацетамідами похідних ізатину отримано 2-(2,3-діоксо-1,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетаміди, які успішно використано в реакції з 2,4-тіазолідиндіоном, роданіном та псевдотіогідантоїном для синтезу нових похідних 4-тіазолідинону та 1,3,4-оксадіазолу, з'єднаних між собою 2-

оксо-2,3-дигідроіндол-1-ілацетамідним лінкерним угрупованням. Неописані в літературі *N*-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)заміщені амідні 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти одержано ацилюванням 2-аміно-1,3,4-тіа(окса)діазолів хлорангідридом зазначеної кислоти. Проведено структурну оптимізацію сполук за *N*З-положенням шляхом алкілювання різними *N*-арил-2-хлороацетамідами з утворенням нових 1,3,4-тіа(окса)діазол-діамідів 3,5-дикарбонових кислот тіазолідинового ряду. [2+3]-Циклоконденсацією *N*^l-(6-арилімідазо[2,1-*b*]-тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів як *S,N*-бінуклеофілів з різними еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺ (α -галогенкарбонові кислоти, α -бромо- γ -бутиролактон, етил-2-хлороацетоацетат та α -бромацетофенони) вперше синтезовано 2-гідразонопохідні 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу з імідазо[2,1-*b*]тіадіазольним фрагментом у молекулах.

Проведено спрямований синтез 165 нових сполук, серед яких вперше виявлено низькотоксичні 3 сполуки як потенційні протипухлинні агенти, 10 сполук з антитрипаносомною дією, 3 сполуки з селективним противірусним ефектом та 2 похідні з суттєвою антифіброзною активністю. На основі аналізу кореляції «структура – дія» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних та антитрипаносомних агентів. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель № 69858 (2012 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено методи синтезу та перетворень 1,3,4-тіа(окса)діазол-заміщених 4-тіазолідинонів та їх функціональних похідних. Виявлено нові високоефективні сполуки з протипухлинною, антитрипаносомною, противірусною та антифіброзною видами активності для подальших поглиблених досліджень. Встановлено ряд закономірностей залежності «структура – дія» і прогностичні характеристики для дизайну «лікоподібних» молекул.

Особистий внесок здобувача. У процесі виконання роботи автором реалізовано виконання експериментальної частини, узагальнення результатів та формулювання положень і висновків, які виносяться на захист. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, з якими проводились спільні фізико-хімічні та біологічні дослідження.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичних конференціях «Postep w osenie jakosci substancji i produktow leczniczych» (Poznan, 2010), IV та VI Українських конференціях «Домбровські хімічні читання» (Львів, 2010, 2015), XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010), 1-ій загальноуніверситетській науково-практичній конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 2011), III Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (Харків, 2011), 4-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних

речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014), 9th Bridges in Life Sciences Annual Scientific Conference (Split, Croatia, 2014), XXXII та XXXIII Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2015, 2016), VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Kharkiv, 2015), звітних конференціях аспірантів і здобувачів фармацевтичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2012-2016) та засіданні кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2016).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 21 наукову роботу, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях та 14 тез доповідей, одержано 1 патент України на корисну модель.

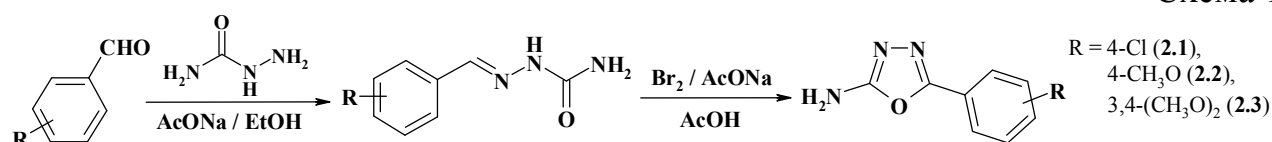
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 242 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, п'ятих розділів, висновків, списку літератури та 3 додатків (3 с.). Робота ілюстрована 57 таблицями (72 с.) і 54 рисунками (45 с.), перелік використаної літератури містить 260 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Синтез похідних 2-імінотіазолідин-4-ону з 1,3,4-тіа(окса)діазольними фрагментами в положенні 2

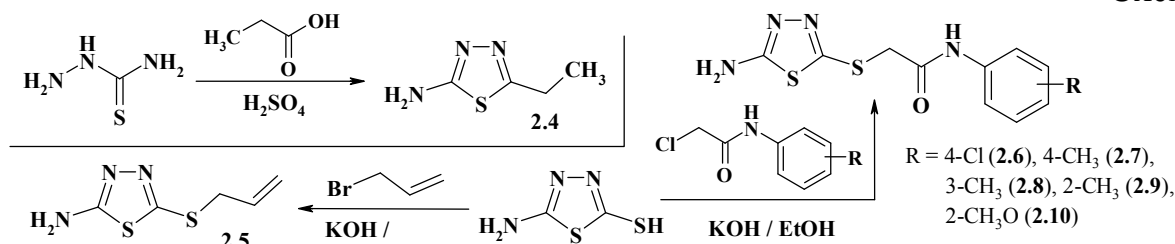
Вихідними реагентами для здійснення запланованих досліджень ми обрали семікарбазони ароматичних альдегідів, які під дією бром у середовищі оцтової кислоти і присутності ацетату натрію прогнозовано циклізують до відповідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **2.1-2.3** (схема 1).

Схема 1



Конденсацією тіосемікарбазиду з пропіонатною кислотою синтезовано 2-аміно-5-етил-1,3,4-тіадіазол (сполука **2.4**), *S*-алкілюванням якого алілбромідом отримано похідне **2.5**. Для синтезу 2-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл)-*N*-арилацетамідів **2.6-2.10** як алкілюючі агенти обрано групу *N*-арил-2-хлороацетамідів (схема 2).

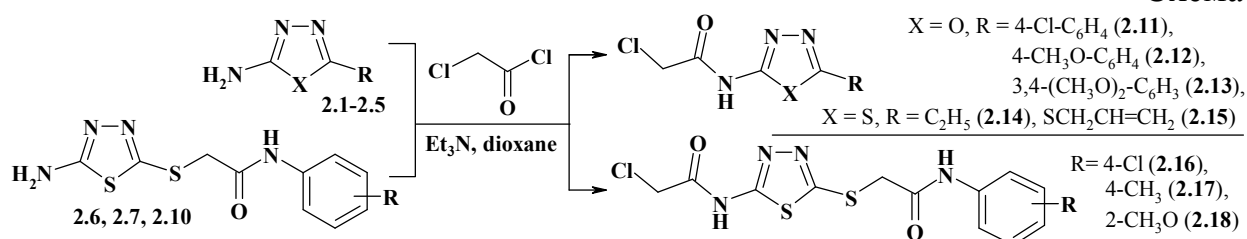
Схема 2



У спектрах ПМР синтезованих 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **2.1-2.3** та 5-заміщених 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів **2.4-2.10** протони аміногрупи утворюють двопротонний синглет при $\sim 6,98-7,31$ м.ч. Для сполук **2.6-2.10** спостерігається характерний двопротонний синглет метиленової групи фрагменту SCH_2CO в області $\sim 3,92-3,99$ м.ч. NH-протон ацетамідного залишку резонує синглетом в ділянці слабкого магнітного поля $\delta \sim 9,46-10,06$ м.ч.

У результаті ацилювання 2-амінопохідних 1,3,4-окса(тіа)діазолів **2.1-2.7** та **2.10** 2-хлороацетилхлоридом в середовищі діоксану одержано групу відповідних *N*-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)заміщених 2-хлороацетамідів **2.11-2.18** (схема 3) як проміжних реагентів для подальших синтетичних досліджень.

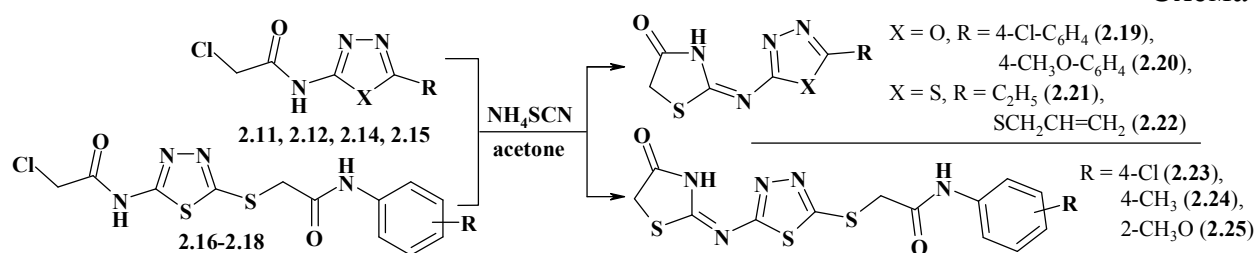
Схема 3



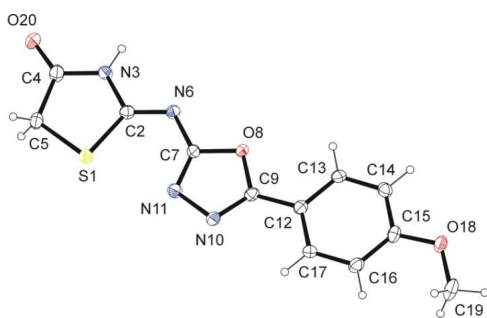
Проходження реакції ацилювання встановлено за відсутністю у спектрах ПМР сигналу аміногрупи вихідних сполук і, відповідно, появою уширеного синглету амідного CONH-протону в діапазоні 12,10-12,98 м.ч. Метиленова група хлороацетамідного фрагменту проявляються у вигляді двопротонного синглету при $\sim 4,32-4,44$ м.ч.

Нові 1,3,4-тіа(окса)діазол-заміщені 2-імінотіазолідин-4-они одержано взаємодією 2-хлороацетамідів з тіоціанатами. Відомо, що зазначена реакція не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить як спонтанна гетероциклізація з утворенням 4-тіазолідинового циклу і супроводжується перегрупованням Дімрота з міграцією замісників в положеннях 2 та 3. Так, у результаті нагрівання сполук **2.11, 2.12, 2.14-2.18** з двократним надлишком тіоціанату амонію в середовищі ацетону одержано цільові 2-імінотіазолідин-4-ону **2.19-2.25** з 1,3,4-тіа(окса)діазольними фрагментами в положенні 2 (схема 4).

Схема 4



У спектрах ПМР синтезованих 5-незаміщених 2-імінотіазолідин-4-онів **2.19-2.25** спостерігається синглет при 4,08-4,12 м.ч., що відповідає метиленовій групі в положенні 5 тіазолідинового циклу. Сигнал NH-протону проявляється при $\sim 12,28-12,46$ м.ч. у вигляді синглету (**2.21-2.25**) або широкого синглету (**2.19-2.20**). Наведені значення сигналу NH-протону є характерними для 2-іміноформи, що дозволяє припустити її існування для досліджуваних сполук в розчинах.

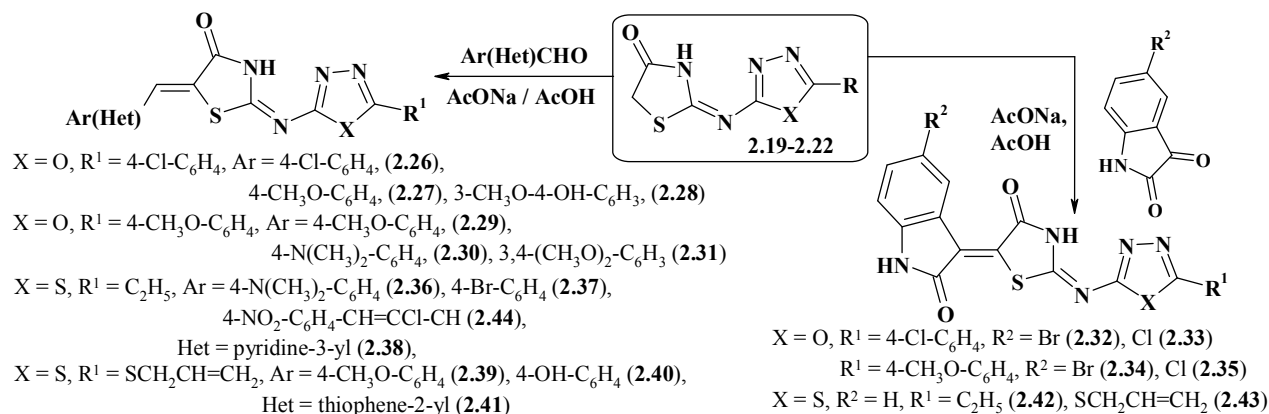
Рис. 1. РСА сполуки **2.20**.

Для достовірного встановлення будови синтезованих похідних 2-імінотіазолідин-4-ону проведено рентгеноструктурний аналіз (РСА) сполуки **2.20**, що підтвердив розташування атома Гідрогену у складі циклічного вторинного амідного фрагменту (O=)C–NH. Це вказує на її просторове розміщення в кристалічному стані у вигляді *Z*-конфігурації іміно-форми (рис. 1).

Структура похідних **2.20**, **2.23** та **2.25** додатково підтверджена методом спектроскопії ^{13}C ЯМР. Крім того, у хромато-мас-спектрах сполук **2.20**, **2.23** та **2.25** (прилад Agilent 1100) наявні молекулярні іони m/z 291 (100,0%, (M+H) $^+$), m/z 400/402 (100,0%, (M+H) $^+$) та m/z 396 (95,4%, (M+H) $^+$), відповідно.

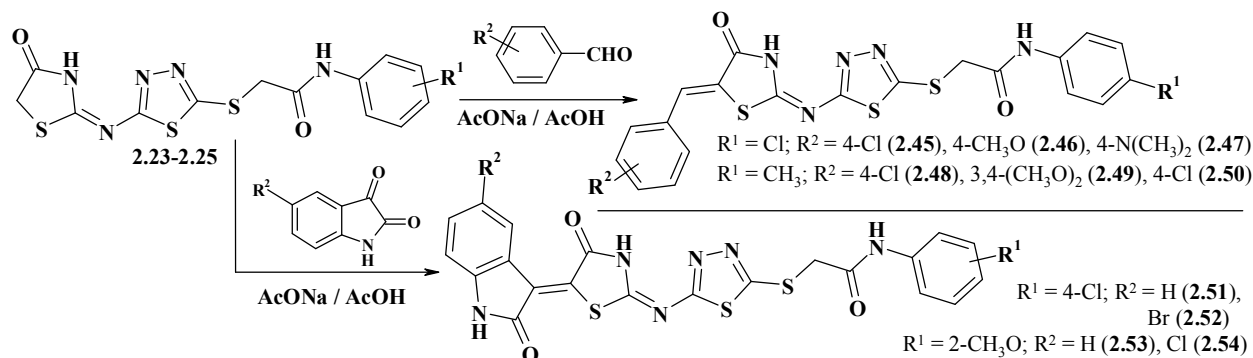
Синтезовані 2-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)імінотіазолідин-4-они **2.19-2.22** є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серії 5-іліденопохідних в реакції Кньюенагеля (схема 5). Зазначений напрям хімічної функціоналізації обґрунтований встановленим впливом природи замісника в положенні 5 тіазолідинового циклу на характер та величину фармакологічної дії (Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., 2004).

Схема 5



Крім того, одержано 5-іліденопохідні **2.45-2.54** на основі 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-іліденаміно)-1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-арилацетамідів **2.23-2.25** (схема 6).

Схема 6



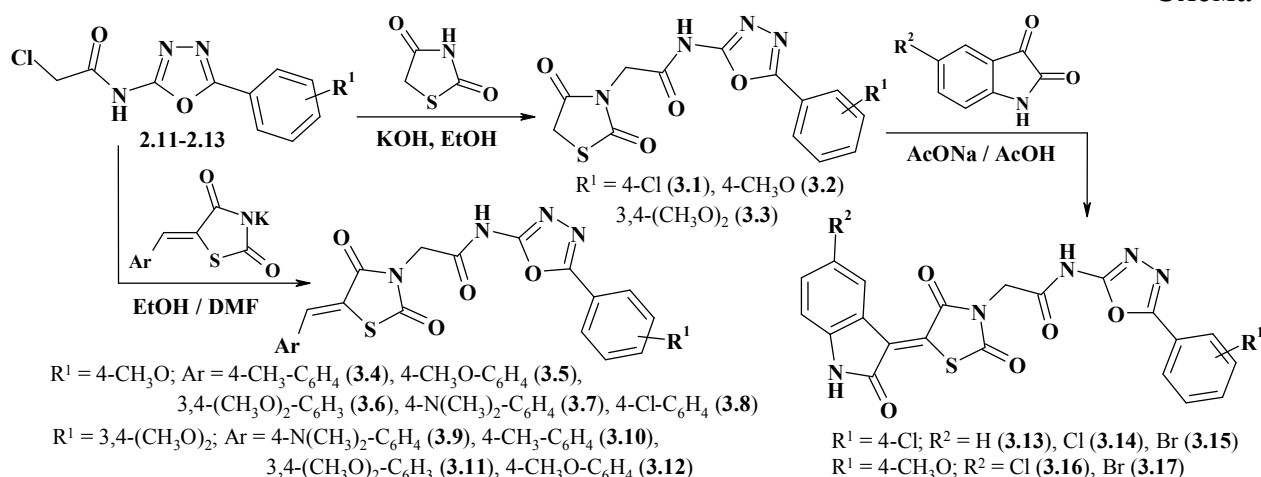
У спектрах ПМР синтезованих 5-ариліден-2-імінотіазолідин-4-онів (**2.26-2.31**, **2.36-2.41** та **2.45-2.50**) метиліденовий протон утворює синглет в діапазоні

7,64-7,78 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію 5-ариліденового фрагменту. Сигнал протону в положенні 4 ізатинового залишку 5-ізатиніліден-2-імінотіазолідин-4-онів **2.32-2.35**, **2.43**, **2.51**, **2.53** та **2.54** суттєво зміщений в область слабого магнітного поля, що можна пояснити впливом карбонільної групи у положенні 4 тіазолідинового циклу і, відповідно, утворенням *Z*-ізомеру. Хромато-мас-спектри сполук **2.30**, **2.46** та **2.50** характерні піками молекулярних іонів m/z 412 (97,4%, $(M+H)^+$), m/z 516/518 (95,1%, $(M+H)^+$) та m/z 518/520 (96,4%, $(M+H)^+$), відповідно. Крім того, для 5-ариліденпохідних **2.46** та **2.50** досліджено спектри ^{13}C ЯМР.

Синтез неконденсованих систем на основі 4-тіазолідинонів з 1,3,4-тіа(окса)діазольними фрагментами в положеннях 3 та 5

Продовженням загальної стратегічної лінії дисертаційного дослідження став синтез 1,3,4-оксадіазолзаміщених похідних 2,4-тіазолідиндіону та роданіну. Так, при взаємодії 2-хлороацетамідів **2.11-2.13** з калійною сіллю 2,4-тіазолідиндіону, генерованою *in situ*, з високими виходами отримано 5-незаміщені похідні **3.1-3.3**. Синтез 3-оксадіазолзаміщених 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів **3.4-3.12** здійснено шляхом алкілювання калійних солей відповідних 5-ариліденпохідних вихідними хлороацетамидами (схема 7). Взаємодія **3.1** та **3.2** з ізатином, 5-хлоро- та 5-бромоізатином в умовах реакції Кньюенагеля дозволила одержати ряд відповідних 5-ізатиніліден-2,4-тіазолідиндіонів (сполуки **3.13-3.17**).

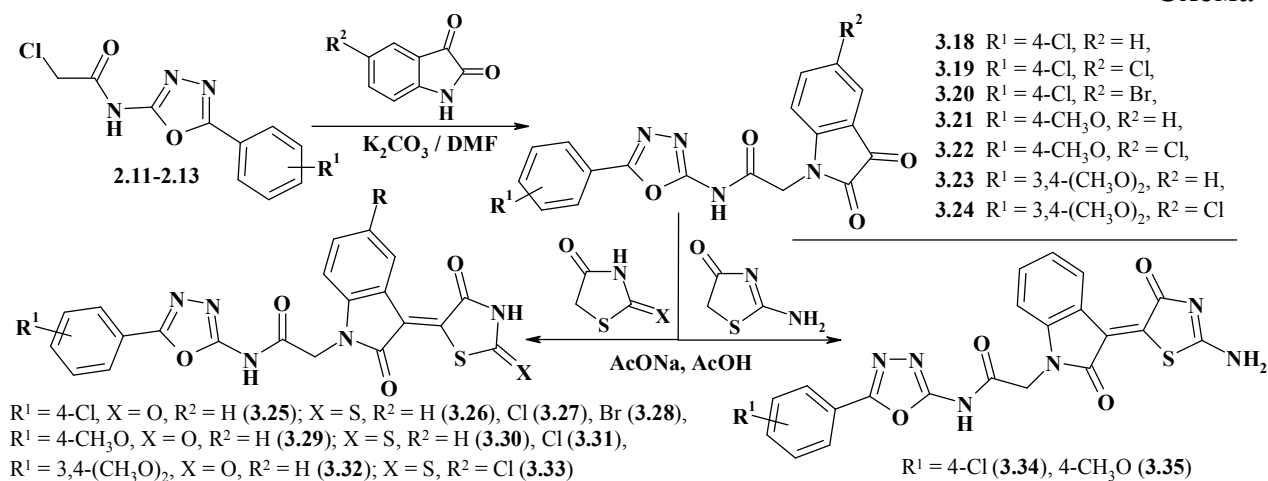
Схема 7



У спектрах ПМР 5-незаміщених похідних (сполуки **3.1-3.3**) протони метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу утворюють синглет в діапазоні $\delta \sim 4,26\text{-}4,33$ м.ч. Сигнал метиленової групи фрагменту $N3\text{-CH}_2\text{CO}$ для сполук **3.1-3.3** проявляється при $\delta \sim 4,45\text{-}4,47$ м.ч. у вигляді синглету, який у випадку введення 5-іліденового замісника (сполуки **3.4-3.12**) спостерігається при $\delta \sim 4,61\text{-}4,73$ м.ч. Метиліденовий протон -CH= у спектрах ПМР сполук **3.4-3.10** утворює синглет в діапазоні $7,92\text{-}8,00$ м.ч. Протон амідної групи CONH резонує широким синглетом в ділянці $\delta \sim 12,21\text{-}12,50$ м.ч.

З метою синтезу 1,3,4-оксадіазол-ізатин-4-тіазолідинонових кон'югатів на першому етапі проведено алкілювання ізатину та 5-хлоро(бромо)ізатину *N*-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)заміщеними 2-хлороацетамідами **2.11-2.13**. На другому етапі взаємодією синтезованих 2-(2,3-діоксо-1,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідів **3.18-3.24** з 2,4-тіазолідиндіоном, роданіном та псевдотіогідантоїном в середовищі оцтової кислоти та присутності ацетату натрію одержано цільові 5-ізатинілідензаміщені 4-тіазолідинони **3.25-3.35** з *N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідним фрагментом в молекулах (схема 8).

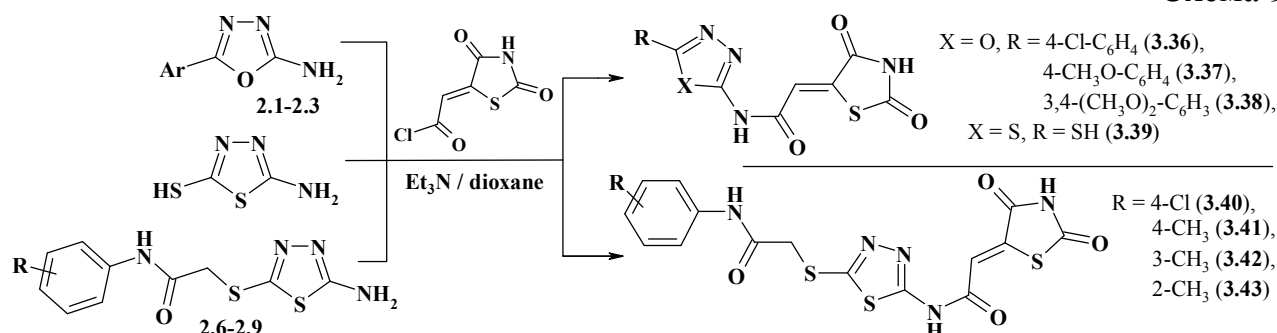
Схема 8



У спектрах ПМР сполук **3.18-3.35** протони метиленової групи ацетамідного угруповання утворюють синглет в діапазоні 4,36-4,47 м.ч. Для 5-іліден-2-аміно-4,5-дигідротіазол-4-онів **3.34** та **3.35** спостерігаються два широкі синглети при 9,37-9,64 м.ч., що свідчить про їх існування в аміноформі.

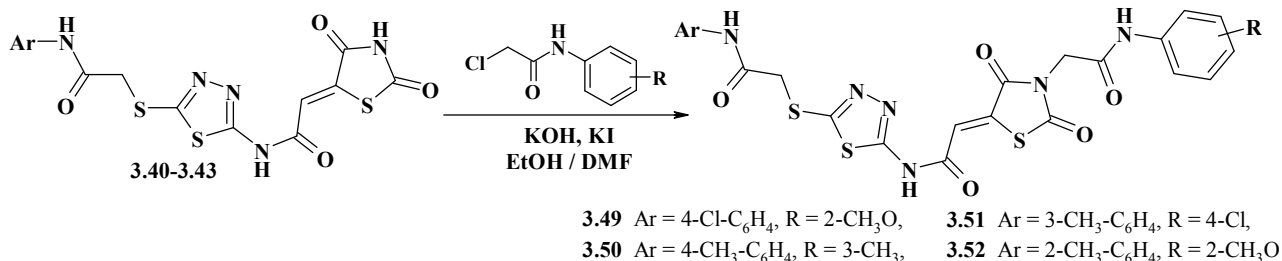
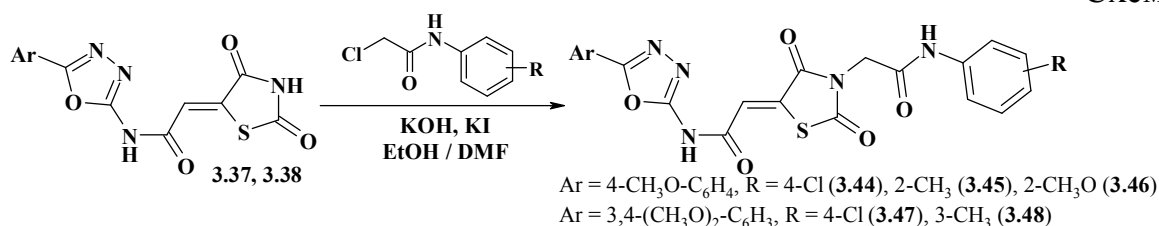
Шляхом ацилювання 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **2.1-2.3**, 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолу та його *S*-заміщених **2.6-2.9** хлорангідридом 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти з задовільними виходами одержано *N*-тіа(окса)діазолзаміщені амідні тіазолідинового ряду **3.36-3.43** (схема 9).

Схема 9

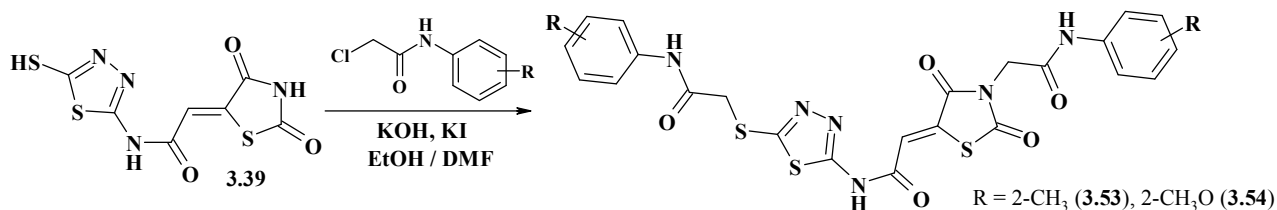


У спектрах ПМР похідних **3.36-3.43** метиліденова група утворює синглет при 7,14-7,25 м.ч. Крім того, характерними є два синглети амідних протонів при 9,71-10,50 та 12,73-13,49 м.ч.

При наступній взаємодії калійних солей сполук **3.37**, **3.38** та **3.40-3.43**, одержаних *in situ*, з *N*-арил-2-хлороацетамідами в середовищі етанол-ДМФА (1:1) та присутності каталітичної кількості калію йодиду одержано ряд діамідів тіазолідиндіон-1,3,4-тіа(окса)діазольного ряду **3.44-3.52** (схеми 10, 11).



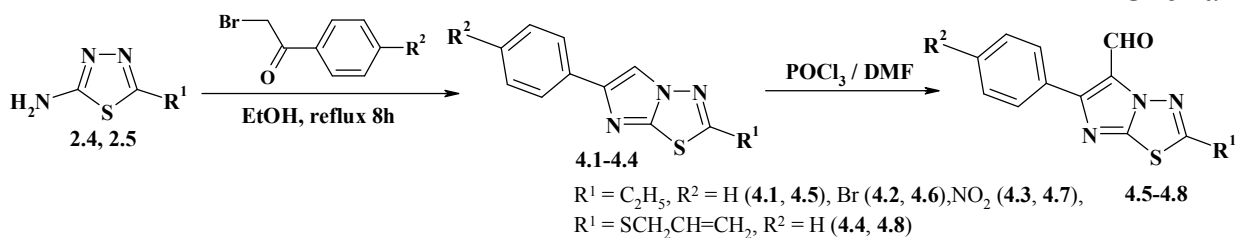
Наявність NH- та SH-кислотних центрів дозволило провести хімічну модифікацію сполуки **3.39** одночасно по двох функціональних групах шляхом генерування *in situ* дикалійної солі та подальшому алкілюванню *N*-арил-2-хлороацетамідами з утворенням цільових продуктів **3.53** та **3.54** (схема 12).



Утворення діамідів **3.44-3.54** встановлено за відсутністю сигналу для NH-протону в положенні 3 тіазолідинового циклу, та наявністю синглету при 4,46-4,60 м.ч., що відповідає метиленовій групі фрагменту *N*3-CH₂CONH.

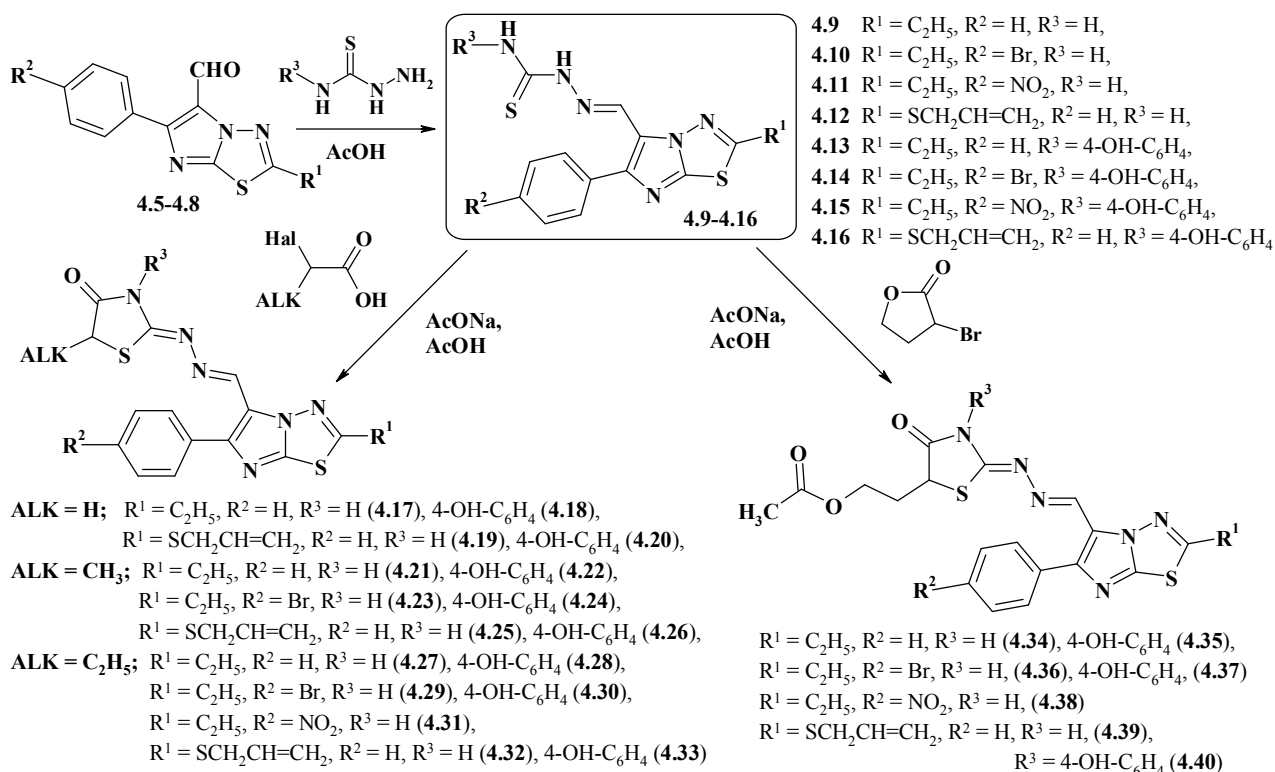
Синтез 2-гідразонопохідних 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу з імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольним фрагментом в положенні 2

Продовжуючи системні синтетичні дослідження 1,3,4-тіадіазолзаміщених 4-тіазолідинонів, циклізацією 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів **2.4** та **2.5** з похідними α -бромоацетофенону одержано ряд 6-арилімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазолів **4.1-4.4** як проміжних сполук для подальших хімічних перетворень. Формілюванням **4.1-4.4** в умовах реакції Вільсмайера-Хаака синтезовано групу відповідних гетероциклічних альдегідів **4.5-4.8** (схема 13).



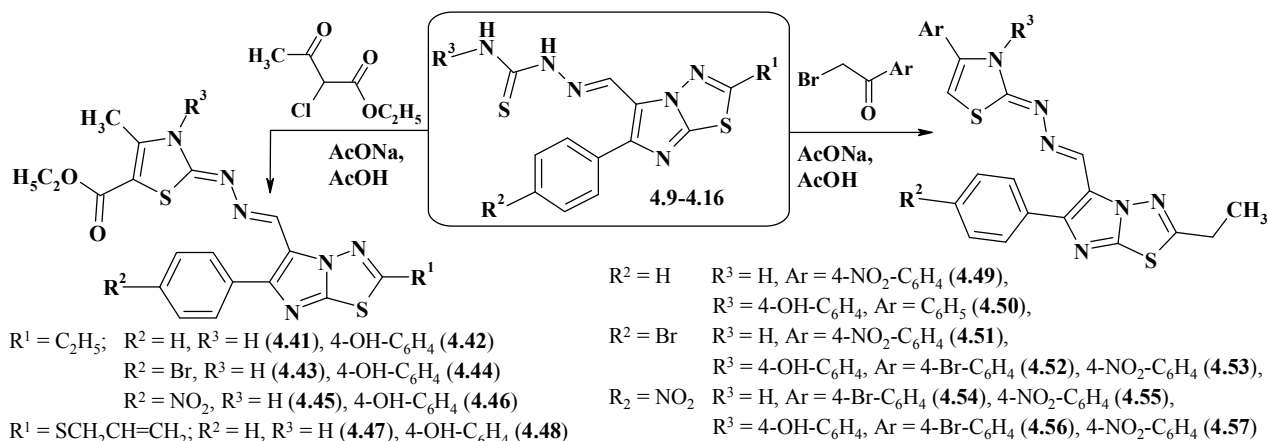
На основі 6-арилімідазо[2,1-*b*]тіадіазол-5-карбальдегідів **4.5-4.8** одержано серію тіосемікарбазонів **4.9-4.16**, [2+3]-циклоконденсацією яких з монохлорацетатною, 2-бромпропіонатною, 2-бромобутиратною кислотами або α -бром- γ -бутиролактоном в середовищі оцтової кислоти і присутності ацетату натрію синтезовано нові 4-тіазолідинони **4.17-4.40** (схема 14).

Схема 14



Спектри ПМР синтезованих сполук характерні сигналами С5-протонів тіазолідинового циклу, а саме: метиленова група 5-незаміщених похідних **4.17-4.19** утворює двопротонний синглет при $\delta \sim 3,91-4,06$ м.ч., метильній групі 5-метилпохідних **4.21-4.26** відповідає дублет при $\delta \sim 1,51-1,64$ м.ч., етильна група (**4.27-4.33**) характерна трьохпротонним триплетом при $\delta \sim 0,97-1,04$ м.ч. та двома мультиплетами в області $\delta \sim 1,77-2,13$ м.ч., а β -ацетоксietiльному фрагменту похідних **4.34-4.40** відповідає трьохпротонний синглет при $\delta \sim 2,00-2,02$ м.ч., та група мультиплетів $\delta \sim 2,10-2,46$ та $4,11-4,35$ м.ч.

Синтез похідних з біоізоестерним до тіазолідинового – дигідротіазольним фрагментом реалізовано взаємодією N^1 -(6-арилімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів **4.9-4.16** з етил-2-хлороацетатом або похідними α -бромоацетофенону, що дозволило одержати серії 2-гідразонопохідних 4-метил-2,3-дигідротіазол-5-карбонових кислот **4.41-4.48** та 4-арил-2,3-дигідротіазолів **4.49-4.57** (схема 15). У спектрах ПМР етилових естерів 2-гідразоно-4-метил-2,3-дигідротіазол-5-карбонових кислот **4.41-4.48** етоксикарбонільний фрагмент $-C(O)OCH_2CH_3$ утворює трьохпротонний триплет та двопротонний квартет при $\delta \sim 1,26-1,32$ м.ч. та $\delta \sim 4,19-4,24$ м.ч., відповідно. Сигнал 5С-протону тіазольного циклу похідних **4.49, 4.51-4.53, 4.56** та **4.55** характерний синглетом при $\delta \sim 6,71-7,73$ м.ч.



Біологічна активність похідних 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу з 1,3,4-тіа(окса)діазольними або імідазо[2,1-*b*]тіадіазольним фрагментами у молекулах

Протипухлинний ефект *in vitro* 31 сполуки вивчався у Національному інституті раку США (д-р В.Л. Нараянан, програма *DTP*). Скринінг проведено на 60 ліній ракових клітин (лейкемії, меланоми, раку легень, кишківника, ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози) в концентрації речовин 10⁻⁵ М. Розраховано відсотки росту ракових клітин (GP, %), середнє значення якого для тестованих сполук становило 57,82-110,44%. Для ґрунтового *in vitro* скринінгу відібрано «сполуки-хіти» **2.6**, **2.27** та **3.7** (рис.2).

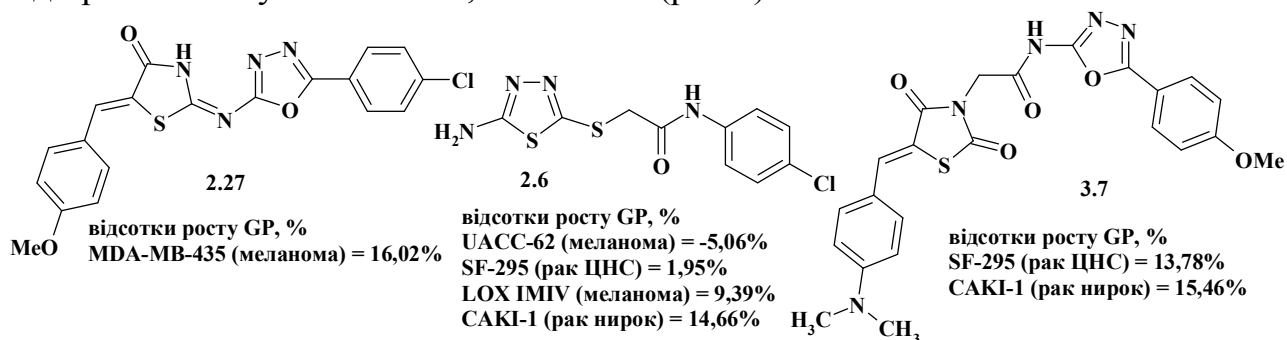
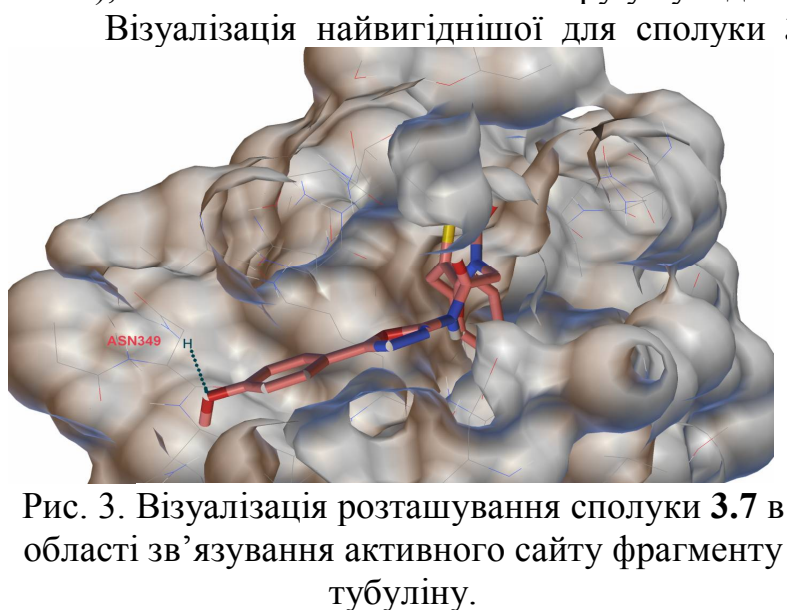


Рис. 2. Структурні формули сполук з експериментально встановленою високою протипухлинною активністю *in vitro*.

На другому етапі «сполуки-хіти» вивчались в діапазоні концентрацій 10⁻⁴-10⁻⁸ М на 60 ліній клітин з розрахунком ефективного рівня інгібування (GI₅₀), цитостатичної (TGI) та цитотоксичної (LC₅₀) дії. Результати ґрунтового *in vitro* скринінгу підтвердили високу протипухлинну активність сполук **2.6**, **2.27** та **3.7**, про що свідчать середні значення logGI₅₀ та logTGI, які становлять -4,6 та -4,02 (**2.6**); -5,19 та -4,09 (**2.27**) та -5,21 і -4,05 (**3.7**), відповідно. Крім того, встановлено селективність дії щодо ліній клітин меланоми M14 (logGI₅₀ = -5.69, **3.7**), UACC-62 (logGI₅₀ = -6.07, **2.6**) та LOX IMVI (logGI₅₀ = -6.05, **2.6**), раку яєчників OVCAR-4 (logGI₅₀ = -6.07, **2.27**) та NCI/ADR-RES (logGI₅₀ = -5.71, **3.7**), а також раку нирок UO-31 (logGI₅₀ = -6.37, **2.27**) і CAKI-1 (logGI₅₀ = -5.64, **3.7**).

З метою встановлення можливого механізму протипухлинної активності проведено *COMPARE* аналіз, який полягав у порівнянні значень GI_{50} «сполук-хітів» та відомих протипухлинних агентів, використовуючи відповідний веб-ресурс програми *DTP*. Для сполуки **3.7** розраховано найвищі показники кореляції до майтазину (інгібітор полімеризації мікротубуліну, $r = 0,664$), що є підставою для виокремлення інгібування полімеризації тубуліну як можливого механізму реалізації протиракового ефекту зазначеним похідним. Для докінгу використано кристалографічну модель фрагменту полімеру тубуліну (PDB ID 1SA1), а саме активний сайт полімеру у субодиниці В.



Візуалізація найвигіднішої для сполуки **3.7** докінгової позиції (рис. 3) свідчить про розміщення тiazолідинового та *n*-диметиламінофенільного фрагментів у оптимальній за розміром гідрофобній щілині біомішені, тоді як *n*-метоксифенільний замісник знаходиться у просторово широкій частині активного сайту і фіксується водневим зв'язком з атомом Гідрогену амідної групи бокового ланцюга аспарагіну ASN349.

Вивчення **антирипаносомної активності** сполук проводилось в Національному музеї природничої історії (Франція) під керівництвом професора Філіпа Грельє (*Philippe Grellier*) на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* TBG (Feo strain) при дії досліджуваних сполук у фіксованих концентраціях 50, 10 та 1 мкг/мл. Для сполук, які продемонстрували значну трипаноцидну активність в концентрації 10 мкг/мл (> 40-50% інгібування росту) проводили обчислення значення інгібуючої концентрації IC_{50} (рис. 4).

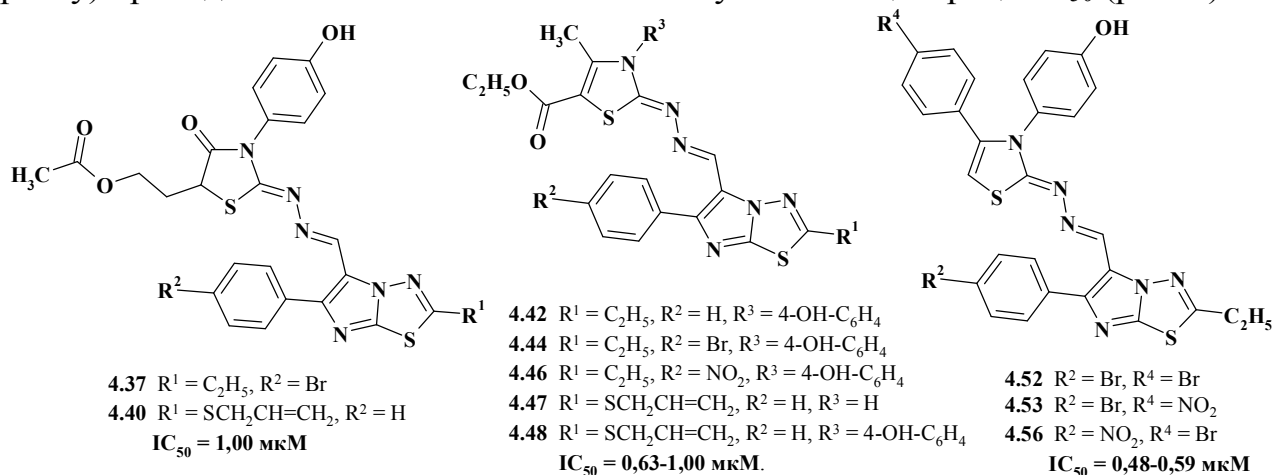


Рис. 4. Сполуки з експериментально встановленим трипаноцидним ефектом.

За результатами дослідження виявлено 10 сполук (рис. 4) з високою протитрипаносомною активністю ($IC_{50} \leq 1 \mu M$) серед 5-(β -ацетилоксіетил)-2-метиліденгідрозотіазолідин-4-онів (**4.37**, **4.40**),- етилових естерів 4-метил-2-гідрозоно-2,3-дигідротіазол-5-карбонових кислот (**4.42**, **4.44**, **4.46**, **4.47** та **4.48**) та їх 5-незаміщених аналогів (**4.52**, **4.53** та **4.56**) з 6-арилімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольним фрагментом в положенні 2.

Противірусна активність досліджувалась для похідних **2.19**, **2.26**, **2.28**, **2.32** та **2.34** на респіраторно-синцитіальний вірус, вірус лихоманки Ріфт-Валлі, коронавірус SARS, вірус Такарібе, віруси грипу типу А та В, віруси гепатитів С та В, вірус Денге (тропічної лихоманки) та вірус Венесуельського кінського енцефаліту (Національний інститут алергічних та інфекційних хвороб США програма AACF, д-р К. Ченг). У результаті досліджень сполука **2.19** проявила ефект щодо вірусів грипу типу А H1N1 (штам *California/07/2009*) та H5N1 (штам *Vietnam/1203/2004H*) зі значеннями ефективної концентрації $EC_{50} = 1,6 \div 3,9$ мкг/мл та індексами селективності $SI_{50} > 22 \div 31$. Найбільш чутливими до дії **2.32** виявився штам *Vietnam/1203/2004H* вірусу грипу типу А H5N1 ($EC_{50} = 3,2 \div 10$ мкг/мл, $SI_{50} > 10$), а також вірус грипу типу А H3N2 (штам *Perth/16/2009*), для якого значення $EC_{90} = 4,1$ мкг/мл, а індекс селективності $SI_{50} > 24$ (рис. 5).

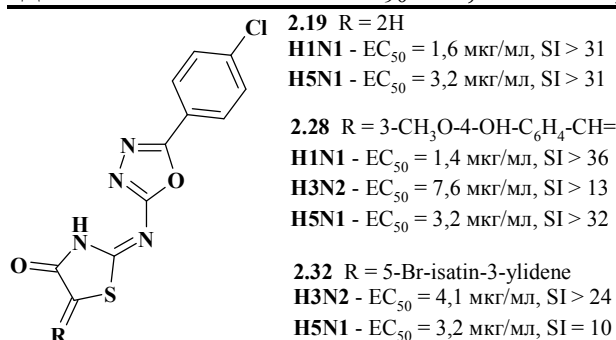


Рис. 5. Сполуки з встановленою високою противірусною активністю

Найширшим спектром противірусної дії серед досліджуваних похідних характеризується сполука **2.28**, яка проявила найкращу активність відносно вірусів грипу типу А H1N1 (штам *California/07/2009*) та H5N1 (штами *Vietnam/1203/2004H*) з ефективними концентраціями $EC_{50} = 1,4$ та $3,2$ мкг/мл та значеннями індексів селективності $SI_{50} > 36$ та > 32 , відповідно.

Вивчення **антифіброзної активності** п'яти синтезованих сполук **2.20**, **2.25**, **2.30**, **2.46** та **2.50** проводилось на кафедрі фармакології та токсикології Маастрихтського університету (проф. Аальт Баст). Вплив сполук на життєздатність легеневих фіброblastів вивчався в діапазоні концентрацій 0,5-3,0 мкМ з розрахунком співвідношення проліферації клітин по відношенню до контролю. Сполуки **2.20** та **2.25** проявили високу антифіброзну активність і за рівнем інгібуючого впливу на життєздатність культур легеневих фіброblastів є співмірними з препаратом порівняння пірфенідон (рис. 6). Для похідних **2.30** та **2.46** характерний помірний інгібуючий вплив на ріст клітин.

Враховуючи суттєву антипроліферативну дію щодо культур легеневих фіброblastів, похідні **2.20** та **2.25** є перспективними «хітами» для подальших досліджень з метою дизайну нових антифіброзних агентів.

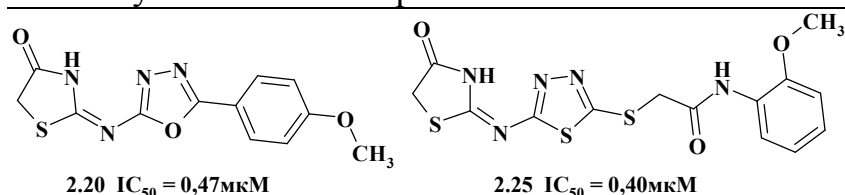


Рис. 6. Сполуки з антифіброзною активністю

За методом Літчфільда та Уїлкоксона вивчено **гостру токсичність** високоактивних сполук **2.6, 2.19, 2.20, 2.25, 2.27, 2.28, 2.32, 3.7, 4.37, 4.40, 4.42, 4.44, 4.46, 4.47, 4.47, 4.52, 4.53 та 4.56**, LD₅₀ яких знаходиться в межах 460-880 мг/кг (І.О. Нектегаєв, ЛНМУ імені Данила Галицького).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні методи синтезу і одержано 165 нових похідних 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу з 1,3,4-тіа(окса)діазольними та імідазо[2,1-*b*]тіадіазольними фрагментами у молекулах, встановлена їх будова, вивчені фізико-хімічні параметри та біологічна активність. На основі комплексу досліджень, який включав синтез, фармакологічний скринінг, SAR- і COMPARE аналіз, а також молекулярний докінг, ідентифіковано високоактивні сполуки з протипухлинною (3 речовини), противірусною (3), антитрипаносомною (10), антифіброзною (2) дією і задовільними токсикометричними параметрами.
2. Показано, що взаємодія 2-хлоро-*N*-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)ацетамідів з тіоціанатом амонію в середовищі ацетону не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить як спонтанна гетероциклізація з утворенням 4-тіазолідинового циклу і міграцією замісників в положеннях 2 та 3, що дозволило одержати групу 1,3,4-тіа(окса)діазолзаміщених 2-імінотіазолідин-4-онів як синтетичних попередників фармакологічно привабливих 5-іліденопохідних.
3. Встановлено, що реакція 2-хлоро-*N*-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідів з калійними солями 2,4-тіазолідиндіону та його 5-арилідензаміщених є ефективним підходом до синтезу похідних 4-тіазолідинону з 1,3,4-оксадіазольними фрагментами в положенні 3, що дозволив одержати групу неописаних раніше *N*-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)заміщених амідів 2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатної кислоти та їх 5-арил(ізатин)іліденопохідних.
4. Алкілюванням похідних ізатину *N*-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)заміщеними 2-хлороацетамидами в середовищі ДМФА одержано ряд 2-(2,3-діоксо-1,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідів, які успішно використано в якості оксосполук в реакції з 2,4-тіазолідиндіоном, роданіном та псевдотіогідантоїном для синтезу неописаних в літературі похідних 4-тіазолідинону та 1,3,4-оксадіазолу, з'єднаних між собою 2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-ілацетамідним лінкерним угрупованням.
5. Показано, що зручним та ефективним методом одержання похідних 4-тіазолідинону з 1,3,4-тіа(окса)діазольними фрагментами в положенні 5 є синтез амідів 2,4-діоксотіазолідин-5-іліденацетатної кислоти, які отримано в результаті ацилювання 2-аміно-1,3,4-тіа(окса)діазолів хлорангідридом зазначеної кислоти. Подальша структурна оптимізація за *N*3-положенням в реакціях алкілювання з різними *N*-арил-2-хлороацетамидами дозволила одержати групу нових діамідів 2,4-діоксотіазолідин-3,5-дикарбонових кислот з 1,3,4-тіа(окса)діазольними фрагментами в молекулах.

6. Модифікація імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазол-заміщених тіосемікарбазонів як *S,N*-бінуклеофільних реагентів в реакції [2+3]-циклоконденсації з різними еквівалентами діелектрофільного синтону (α -галогенкарбонові кислоти, α -бромо- γ -бутиролактон, етил-2-хлороацетоацетат та α -бромацетофенони) дозволила вперше одержати серії 2-гідразонопохідних 4-тіазолідинонів та структурно споріднених 2,3-дигідротіазолів з 6-арилімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольними фрагментами у молекулах, для яких встановлено суттєвий трипаноцидний ефект щодо *Trypanosoma brucei gambiense*, який можна розглядати як теоретичну основу для раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакокорекції сонної хвороби.
7. Вперше встановлено значний протипухлинний потенціал 1,3,4-оксадіазол-заміщених 2-імініотіазолідин-4-онів та 5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-ацетатних кислот, серед яких виділено високоактивні сполуки, що володіють селективним інгібуючим впливом та вираженим цитостатичним ефектом щодо окремих пухлинних ліній меланоми, раку нирок, раку яєчників, раку ЦНС, раку простати, лейкемії та раку кишківника в мікромольних концентраціях. На основі результатів *COMPARE* аналізу та молекулярного докінгу ймовірним механізмом реалізації антинеопластичного ефекту високоактивних сполук є інгібування полімеризації фрагменту тубуліну.
8. Скринінгові дослідження синтезованих сполук дозволили ідентифікувати групу 5-незаміщених 2-(5-*R*-1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)імініотіазолідин-4-онів, які проявили суттєвий інгібуючий вплив на рівень життєдіяльності культур клітин легеневих фіброblastів, натомість їх 5-іліденпохідні виявились ефективними щодо окремих штамів вірусу грипу типу А та В, що свідчить про перспективу їх досліджень як потенційних лікарських засобів для фармакотерапії легеневого фіброзу та вірусних захворювань.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синтез та протипухлинна активність неконденсованих систем з 1,3,4-тіадіазольним та 4-тіазолідиноновим фрагментами / Д.Я. Гаврилюк, М.І. Лелюх, О.М. Грабоус, Р.Б. Лесик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – № 3. – С. 15-18. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектрів.*
2. Синтез нових неконденсованих похідних 4-тіазолідинону з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у молекулах та їх протипухлинна активність / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 51-55. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів.*
3. Синтез нових 1,3,4-окса(тіа)діазолзаміщених (2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)ацетамідів та вивчення їх біологічної активності / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, І.Л. Демчук, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4 (20-21). – С. 106-

112. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, підготовка статті до друку.*
4. Синтез та вивчення протипухлинної активності 5-іліденопохідних 2-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів / М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, І.Л. Демчук, А. Гзелля, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2015. – № 3-4 (27-28). – С. 176-185. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення досліджень.*
 5. Lelyukh M. Synthesis and anticancer activity of isatin, oxadiazole and 4-thiazolidinone based conjugates / M. Lelyukh, D. Havrylyuk, R. Lesyk // Chemistry & Chemical Technology. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 29-36. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічних досліджень.*
 6. Antifibrotic and anticancer action of 5-ene amino/iminothiazolidinones / D. Kaminskyu, G.J.M. den Hartog, M. Wojtyra, M. Lelyukh, A. Gzella, A. Bast, R. Lesyk // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 112. – P. 180-195. *Особистий внесок автора: синтез оксадіазолзаміщених тіазолідінонів, інтерпретація спектрів, систематизація даних біологічної активності.*
 7. Пат. 69858 Україна МПК C07D 277/08. 2-[5-(4-Диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]ацетамід, що виявляє протипухлинну активність / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик; заявник і патентовласник ЛНМУ ім. Данила Галицького – № u201114203; заявл. 01.12.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. №9. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічних досліджень, написання патенту.*
 8. Synthesis and antitumor activity of new non-condensed systems with 4-thiazolidone and oxa(thia)diazole moieties / D. Havrylyuk, M. Lelyukh, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // Ogólnopolska Konferencja Naukowa «Postęp w ocenie jakości substancji i produktów leczniczych», 17-18 czerwca 2010 r.: streszczenia. – Poznań, Poland, 2010. – P. 47.
 9. Синтез та протипухлинна активність неконденсованих систем з 4-тіазолідоновим та тіадіазольним фрагментами в молекулах / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, О.Т. Новікевич, Р.Б. Лесик // IV Українська конференція «Домбровські хімічні читання – 2010», 17-20 травня 2010 р.: тези допов. – Львів: Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка, 2010. – С. 29.
 10. Синтез нових неконденсованих похідних тіазолідину з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у молекулах / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Г.М. Семенців, Р.Б. Лесик // XXII українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 р.: тези допов. – Ужгород: ВАТ «Патент», 2010. – С. 210.
 11. Лелюх М.І. Синтез неконденсованих похідних тіазолідиндіону-2,4 з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у положенні 3 базового гетероциклу / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк // 1 Загальноуніверситетська науково-практична конференція молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини», 4-8 квітня 2011 р.: матер. конф. – Львів, 2011. – С. 112.

12. Лелюх М.І. Синтез нових неконденсованих похідних тiazолідиндіону-2,4 з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом як потенційних протипухлинних агентів / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк // Третя Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2011», 18-21 квітня 2011 р.: тези допов. – Харків: СПДФО Бровкін О.В., 2011. – С. 96-97.
13. Дослідження протипухлинної активності нових неконденсованих похідних тiazолідиндіону-2,4 з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом в молекулах / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // 4 Науково-практична конференція «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 29-30 вересня 2011 р.: матер. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 15.
14. Lelyukh M. Synthesis and antitumor activity of novel non-condensed 4-thiazolidinone derivatives with oxadiazole and isatin moieties / M. Lelyukh // *Annals of Pharmaceutical Faculty*. – 2013. – Vol. 6. – P. 28-30.
15. Синтез нових похідних 4-тіазолідинон-індолінів з 1,3,4-оксадіазольними фрагментами у молекулах / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій», 24-25 квітня 2014 р.: матер. конф. – Харків: Вид-во НФаУ, 2014. – С. 54.
16. Лелюх М.І. Синтез та антитрипаносомна активність нових 5-іліденпохідних 2-(5-етил(алілмеркапто)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)імініотіазолідин-4-ону / М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // XXXII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 21 травня 2015 р.: матер. конф. – Харків: Вид-во НФаУ, 2015. – С. 76.
17. Синтез нових похідних 4-тіазолідинону з 6-арилімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольним фрагментом у молекулах та їх антитрипаносомна активність / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання – 2015», 22-25 вересня 2015 р.: матер. конф. – Чернівці: Чернівецький національний університет, 2015 – С. С-74.
18. Синтез та вивчення антитрипаносомної активності нових похідних 2,3-дигідротіазолу з 6-арилімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольним фрагментом у молекулах / М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання – 2015», 22-25 вересня 2015 р.: матер. конф. – Чернівці: Чернівецький національний університет, 2015 – С. С-75.
19. Дослідження протипухлинної активності 2-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)імініотіазолідин-4-онів та їх 5-арил(ізатин)іліденпохідних / М.І. Лелюх, І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // XXXIII Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 08 квітня 2016 р.: матер. конф. – Харків: НФаУ, 2016. – С. 116-117.

- 20.5-Ylidene-4-thiazolidinones anticancer agents source: problem solution / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, A. Kryshchysyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, V. Atamanyuk, O. Roman, A. Lozynskyi, M. Lelyukh, O. Voznyuk // Bridges in Life Sciences 9th Annual Scientific Conference, May 27 – June 1, 2014: abstract book. – Split, Croatia, 2014. – P. 101-102.
- 21.5-Ene-4-thiazolidinones: Promiscuous or Polyfunctional Compounds in Drug Design / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, A. Kryshchysyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, O. Roman, A. Lozynskyi, M. Lelyukh, M. Wojtyra // VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles», 9-13 November, 2015: abstract book. – Kharkiv, 2015. – P. 10 – (O-3).

АНОТАЦІЯ

Лелюх М.І. Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину з тиа(окса)діазольними фрагментами у молекулах. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2017.

Дисертація присвячена пошуку нових біологічно активних сполук серед 1,3,4-тіа(окса)діазолзаміщених 4-тіазолідинонів. Циклізацією 2-хлоро-*N*-(1,3,4-тіа(окса)діазол-2-іл)ацетамідів під дією амонію тіоціанату синтезовано групу нових 2-імінотіазолідин-4-онів. В реакціях ацилювання та *N*-алкілювання одержано ряд неописаних раніше амідів моно- та дикарбонових кислот 2,4-діоксотіазолідинового ряду з тиа(окса)діазольними фрагментами в молекулах. Конденсацією 2-(2,3-діоксо-1,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)ацетамідів з 4-тіазолідинонами синтезовано ряд нових ізатиніліденопохідних. Вперше отримано серії 2-гідразонопохідних 4-тіазолідинону та 2,3-дигідротіазолу з імідазо[2,1-*b*]-тіадіазольним фрагментом у молекулах. Структуру синтезованих сполук підтверджено спектроскопією ЯМР, хромато-мас-спектрометрією та рентгеноструктурним аналізом. Виділено ряд перспективних похідних із значною протипухлинною, антитрипаносомною, противірусною та антифіброзною активностями.

Ключові слова: синтез, тiazолідинони, 1,3,4-тіа(окса)діазоли, імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазоли, гетероциклізація, алкілювання, ацилювання, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження, молекулярний докінг.

АННОТАЦІЯ

Лелюх М.И. Синтез и биологическая активность производных тiazолидина с тиа(окса)діазольними фрагментами в молекулах. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. –

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов, 2017.

Диссертация посвящена поиску новых биологически активных соединений среди 1,3,4-тиа(окса)диазолзамещенных 4-тиазолидинонов. Циклизацией 2-хлоро-*N*-(1,3,4-тиа(окса)диазол-2-ил)ацетамидов под действием аммония тиоцианата синтезировано группу новых 2-иминотиазолидин-4-онов. В реакциях ацилирования и *N*-алкилирования получен ряд неописанных ранее амидов моно- и дикарбоновых кислот 2,4-диоксотиазолидинового ряда с 1,3,4-тиа(окса)диазольными фрагментами в молекулах. Конденсацией 2-(2,3-диоксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетамидов и 4-тиазолидинонов синтезировано ряд новых изатинилиденпроизводных. Впервые получено серии 2-гидразонопроизводных 4-тиазолидинона и 2,3-дигидротиазола с имидазо[2,1-*b*]-тиадиазольным фрагментом в молекулах. Строение синтезированных соединений подтверждено спектроскопией ЯМР, хромато-масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Выделено ряд перспективных соединений со значительной противоопухолевой, антитрипаносомной противовирусной и антифиброзной активностями.

Ключевые слова: синтез, тиазолидиноны, 1,3,4-тиа(окса)диазолы, имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолы, гетероциклизация, алкилирование, ацилирование, спектральные характеристики, фармакологические исследования, молекулярный докинг.

SUMMARY

Lelyukh M.I. Synthesis and biological activity of thiazolidine derivatives with thia(oxa)diazole fragments in molecules. – Manuscript.

The dissertation for candidate's degree in pharmaceutical sciences in the speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Lviv, 2017.

Dissertation is devoted to the search of new biologically active substances among 1,3,4-thia(oxa)diazole substituted 4-thiazolidinones. Based on the reaction of 2-chloro-*N*-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)acetamides with ammonium thiocyanate in dry acetone the new 1,3,4-thia(oxa)diazole substituted 2-imino-4-thiazolidinone derivatives were synthesized and further utilized via Knoevenagel condensation with various aldehydes and isatines. The *N*-alkylation of 2-chloro-*N*-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)acetamides with potassium salts of 2,4-thiazolidinedione and its 5-arylidene derivatives yielded amides of *N*-(1,3,4-oxadiazole-2-yl)-substituted 2,4-dioxothiazolidine-3-acetic acids. The interaction of 2-(2,3-dioxo-1,3-dihydroindol-1-yl)-*N*-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)acetamides and methylene active 4-thiazolidinones resulted in series of novel 5-isatinylidene-4-thiazolidinone and 1,3,4-oxadiazole derivatives. The amides of *N*-(1,3,4-thia(oxa)diazole-2-yl)-substituted 2,4-dioxothiazolidine-5-ylidene-acetic acids were synthesized via acylation of 2-amino-1,3,4-thia(oxa)diazoles with appropriate acid chloride. Further chemical modification of *N*3-position with various *N*-aryl-2-chloroacetamides yielded diamides of 2,4-

dioxothiazolidine-3,5-dicarboxylic acids. The synthesis of 2-hydrazone derivatives of 4-thiazolidinone and 2,3-dihydrothiazole with imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole moiety in position 2 was carried out based on the [2+3]-cyclocondensation of *N*'-(6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-ylmethylidene)thiosemicarbazones with various equivalents of dielectrophilic synthon [C₂]²⁺.

In general, the synthesis of 165 new 1,3,4-thia(oxa)diazole-thiazolidine/2,3-dihydrothiazole conjugates is described. Structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectra, LC-MS, as well as X-ray analyses.

The screening of anticancer activity *in vitro* (National Cancer Institute, 60 cancer cell line assay) allowed to identify three hit-compounds with high levels of tumor growth inhibition, namely 2-(5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylsulfanyl)-*N*-(4-chlorophenyl)acetamide **2.6** (logGI₅₀ = -4.6, logTGI = -4.02), 2-[5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-ylimino]-5-(4-methoxybenzylidene)thiazolidine-4-one **2.27** (logGI₅₀ = -5.19, logTGI = -4.09) and 2-[5-(4-dimethylaminobenzylidene)-2,4-dioxothiazolidine-3-yl]-*N*-[5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl]acetamide **3.7** (logGI₅₀ = -5.21, logTGI = -4.05). Using *in silico* approaches (COMPARE analysis and molecular docking) the affinity to tubulin fragment for highly active compound **3.7** was predicted as possible mode of antitumor activity. Ten compounds were identified with the highest trypanocidal effect (IC₅₀ ≤ 1 μM) against *T. brucei gambiense* (Feo strain) among 5-(β-acetyloxyethyl)-2-methylidenehydrazonothiazolidin-4-ones (**4.37**, **4.40**), 4-methyl-2-hydrazono-2,3-dihydrothiazole-5-carboxylic acids ethyl esters (**4.42**, **4.44**, **4.46**, **4.47** and **4.48**) and 5-unsubstituted 4-aryl-2-hydrazono-2,3-dihydrothiazoles (**4.52**, **4.53** and **4.56**) with 6-arylimidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole fragment in position 2. An antiviral activity screening was carried out using standard AACF screening assay protocols (Division of Microbiology and Infectious Diseases NIAID/NIH). Among studied compounds the 2-[5-(4-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-ylimino]thiazolidine-4-one **2.19** and its 5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) derivative **2.28** were the most active against influenza viruses type A H1N1 (EC₅₀ = 1.4 ÷ 1.6 μg/mL, SI > 31 ÷ 36) and H5N1 (EC₅₀ = 3.2 ÷ 3.9 μg/mL, SI > 31). 2-[5-(4-Methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-ylimino]-thiazolidin-4-one **2.20** and *N*-(2-methoxyphenyl)-2-[5-(4-oxothiazolidin-2-ylidene-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-ylsulfanyl]-acetamide **2.25** possessed high inhibitory effect on fibroblast viability (EC₅₀ = 0.47 μM and 0.40 μM, respectively) which was comparable with Pirfenidone. The most pharmacologically attractive compounds were non-toxic and well tolerated by the experimental animals (white mice) as demonstrated by their LD₅₀ 460-880 mg/kg.

The pharmacological and *in silico* data can be considered as background for design of 1,3,4-thia(oxa)diazole substituted 4-thiazolidinone and structurally related 2,3-dihydrothiazole derivatives and further in-depth studies as potential drugs with antitumor, antiviral, antitrypanosomal and antifibrotic activity.

Keywords: synthesis, thiazolidinones, 1,3,4-thia(oxa)diazoles, imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazoles, heterocyclization, alkylation, acylation, spectral characteristics, pharmacological studies, molecular docking.