

Рекомендована д. хім. наук, проф. В. С. Матійчук

УДК 615.012.1:547.789/.793

DOI 10.11603/2312-0967.2017.3.8037

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИТРИПАНОСОМНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 5-ІЛІДЕН-2-(1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)ІМІНОТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ

© М. І. Лелюх¹, Б. С. Зіменковський¹, І. Л. Демчук¹, Філіп Грельє², Р. Б. Лесик¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹

Національний музей природничої історії,² Париж, Франція

lelyukh.m@gmail.com

dr_r_lesyk@org.lviv.net

Мета роботи. На основі реакцій гетероциклізації та Кньовенагеля здійснити синтез нових тіадіазоло-2-імінотіазолідин-4-онів та їх 5-ариліденпохідних для скринінгу антитрипаносомної активності.

Матеріали і методи. Органічний синтез, спектроскопія ЯМР, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Результати й обговорення. Циклізацією *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених 2-хлороацетамідів під дією амонію тіоціанату в середовищі ацетону синтезовано серію нових похідних 2-імінотіазолідин-4-ону. Наявність метиленактивної групи в положенні 5 тіазолідинового циклу отриманих 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів дозволила провести їх подальшу модифікацію в умовах реакції Кньовенагеля з різноманітними арил(гетерил)карбальдегідами, ізатином або похідними коричневого альдегіду з утворенням серій відповідних 5-арил(гетерил)іліден- та 5-ізатин(3-фенілпропен)іліденпохідних як потенційних антитрипаносомних агентів. Структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

Висновки. Результати скринінгу антитрипаносомної активності *in vitro* синтезованих сполук на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) дозволили ідентифікувати чотири високоактивні сполуки, які зі значеннями IC₅₀ в межах 7,3-12,8 мкМ володіли суттєвим трипаноцидним ефектом.

Ключові слова: 2-імінотіазолідин-4-они; 1,3,4-тіадіазоли; гетероциклізація; аміно-імінна таутомерія; конденсація Кньовенагеля; *E/Z*-ізомерія; спектральні характеристики; антитрипаносомна активність.

Вступ. Синтез нових похідних на основі «привілейованих» гетероциклів, зокрема 4-тіазолідинону, є обґрунтованим та перспективним в плані пошуку високоактивних хімотерапевтичних агентів. Перспективним в зазначеному контексті є поєднання 4-тіазолідинонового скафолду з іншими гетероциклами, зокрема 1,3,4-тіадіазольним, котрий є відомим фармакофорним фрагментом і володіє встановленим різностороннім фармакологічним потенціалом, а також широкими можливостями в плані хімічної модифікації. Серед неконденсованих 4-тіазолідинон-тіадіазолів ідентифіковані сполуки з протипухлинною [1], антибактеріальною [2, 3], антиконвульсантною [4, 5], антивірусною [6], антиоксидантною [1] анальгетичною [7], гіпоглікемічною та гіполіпідемічною [8] діями. Важливо відзначити, що поєднання ядра 1,3,4-тіадіазолу з різними гетероциклічними фрагментами в ряді випадків супроводжувалось виникненням синергічного ефекту [9–11].

Матеріали і методи. Синтетична частина роботи полягала у використанні 5-заміщених 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів, одержаних за відомими методиками [12, 13] в реакціях *N*-ацилювання та гетероциклізації. Синтетичні дослідження проведені з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина)

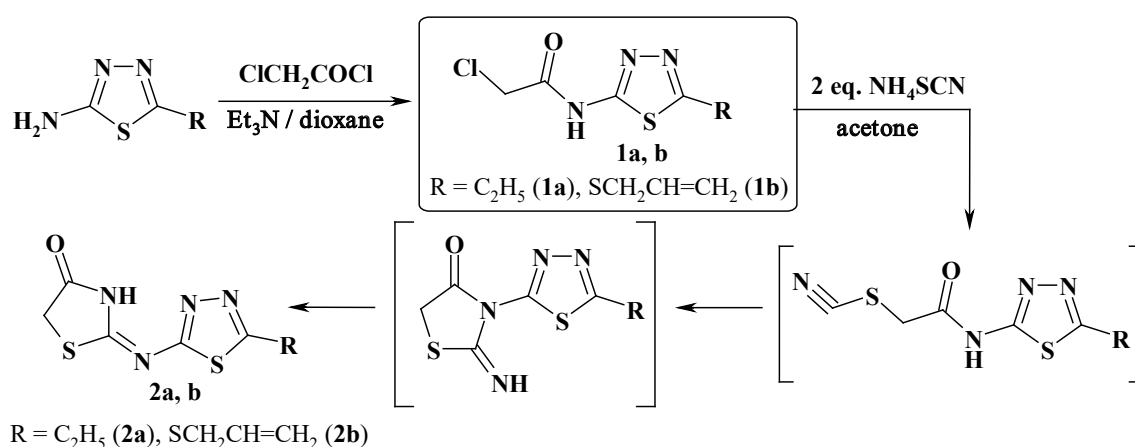
та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ПМР знімалися на приладі Varian Gemini 400, використовуючи DMSO-*d*₆ як розчинник та тетраметилсилан (ТМС) як внутрішній стандарт. Температури плавлення визначали на поляризаційному мікроскопі «NAGEMA-K8», спорядженому нагрівальним столиком «Voetius», за допомогою цифрового термометра «Ama-digit ad 14 th» при швидкості нагрівання 4°C/хв. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену та Сульфуру відповідають вирахуванню (±0,3 %).

Вивчення антитрипаносомної активності відібраних сполук проводили в Національному музеї природничої історії (Франція) під керівництвом професора Філіпа Грельє (Philippe Grellier). *In vitro* дослідження здійснювали на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* TBG і полягали у визначенні інгібуючої концентрації IC₅₀ сполук на штаммах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) [14]. Експеримент проводився на 96-лункових мікропластинах з культуральним середовищем НМ19 та штамом паразита в концентрації 10⁵ клітин/мл при дії досліджуваних сполук у фіксованих концентраціях 50, 10 та 1 мкг/мл. За негативний контроль обрано лунки з розчином ДМСО, середовищем та клітинами паразитів. Як препарат

порівняння використано пентамідин. Пластини інкубувалися при 37 °С в атмосфері 5 % CO₂ протягом 24 год з наступним додаванням 20 мкл барвника *Alamar Blue*. Після 4-годинного інкубування вимірювали флуоресценцію на приладі Microplate fluorescence reader FL600. Відсотки росту паразитів визначалися за рівнем флуоресценції барвника *Alamar Blue*, а IC₅₀ – за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації сполук.

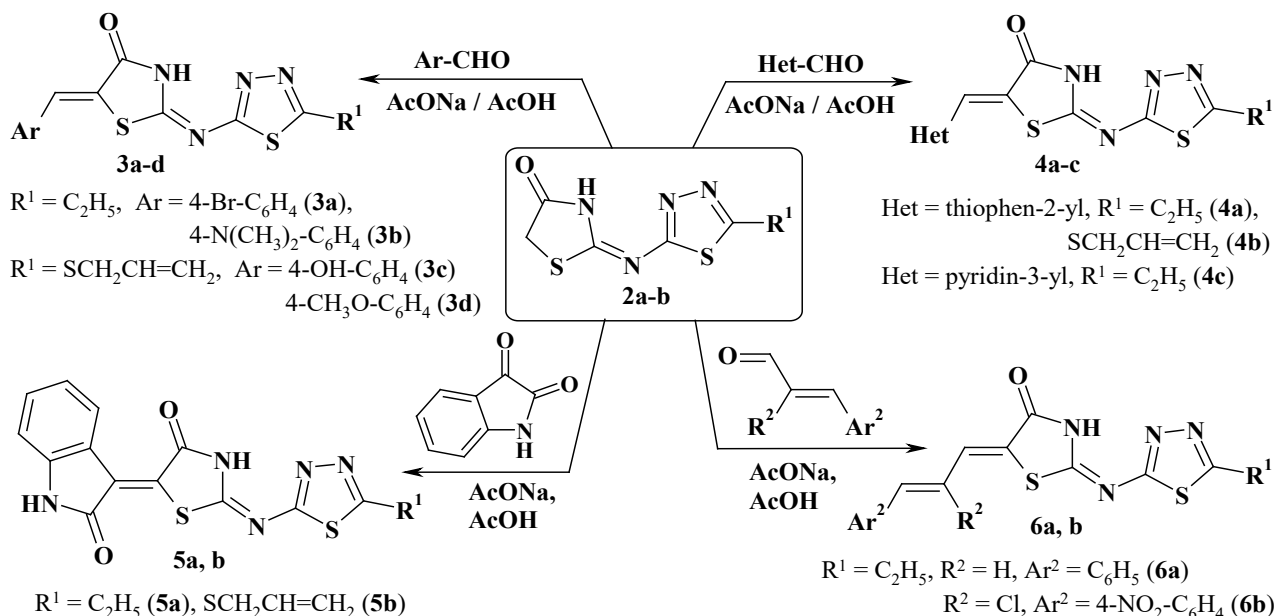
Результати й обговорення. В результаті ацилювання 5-етил- та 5-алісульфаніл-2-аміно-1,3,4-тіадіазолу хлороацетилхлоридом в середовищі діоксану в присутності еквімолярної кількості тріетиламіну одержано відповідні 2-хлоро-*N*-(5-етил(алілмеркапто)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетаміди

1a-b. Для подальшого синтезу неконденсованих похідних 2-імінотіазолідин-4-ону обрано зручний та ефективний метод, що ґрунтується на взаємодії *N*-заміщених 2-хлороацетамідів з тіоціанатами [15]. Як відомо, така реакція не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить як спонтанна гетероциклізація з утворенням 4-тіазолідонового циклу і супроводжується міграцією замісника з положення 3 в положення 2 (перегрупування Діброта) [16], що є характерним для амідинових систем, зокрема і циклічних п'ятичленних. Враховуючи наведенне, в результаті нагрівання сполук **1a-b** з двократним надлишком тіоціанату амонію в середовищі ацетону одержано відповідні 5-незаміщені 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)-імінотіазолідин-4-они (сполук **2a-b**).



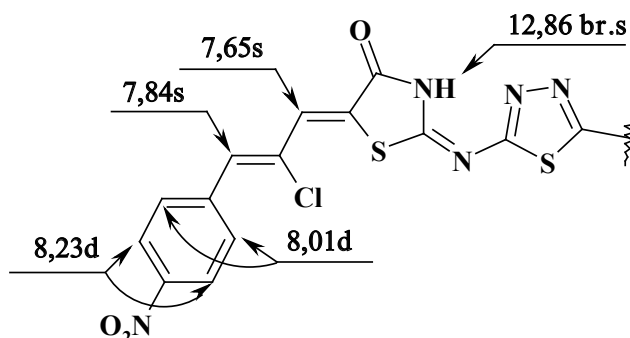
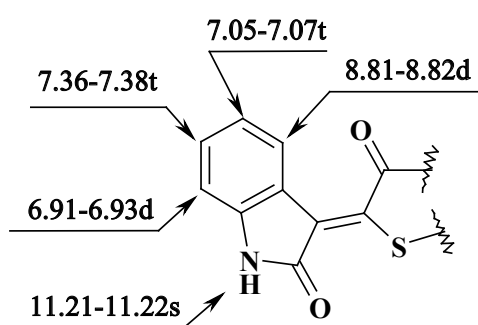
Отримані похідні **2a-b** використано в якості метиленактивних сполук у реакції Кньювенгеля з похідними бензальдегіду, тіофен-2-карбальдегідом, піридин-3-карбальдегідом, ізатином та похідними ко-

ричного альдегіду в середовищі оцтової кислоти і присутності еквімолярної кількості ацетату натрію з утворенням серії 5-іліденопохідних **3a-d**, **4a-c**, **5a-b** та **6a-b**.



Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. У спектрах ПМР 5-незаміщених 2-імінотіазолідин-4-онів **2a-b** характерною є наявність синглету у вузькому діапазоні 4.09-4.11 м.ч., який відповідає двом протонам метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу, що достовірно підтверджує проходження реакції циклізації та структуру цільових сполук.

У спектрах ПМР синтезованих 5-арил(гетерил)іденпохідних (**3a-d** та **4a-c**) метиліденовий протон утворює синглет в діапазоні 7.64-7.75 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію 5-ариліденового фрагмента і відповідає відомим літературним даним для структурно подібних гетероциклічних систем [17].



Сигнал NH-протону в положенні 3 тіазолідинового циклу у спектрах ПМР 5-незаміщених похідних **2a-b** проявляється при ~ 12.28-12.33 м.ч., у вигляді синглету. Натомість для 5-іліденопохідних (сполуки **3a-d**, **4a-c**, **5a-b** та **6a-b**) зазначений протон резонує синглетом або широким синглетом у діапазоні 12,60-13,10 м.ч., причому, його інтенсивність не завжди повністю відтворюється, що є характерним для зазначеного класу речовин.

Як відомо, для похідних 2-імінотіазолідин-4-ону характерна прототропна аміно-імінна таутомерія, причому в літературі наведено досить багато неоднозначних, зокрема і суперечливих, тверджень відносно положення рівноваги або переваги на користь однієї з таутомерних форм [18–20].

У нашому випадку, базуючись на даних спектрів ПМР, а саме за значенням хімічного сигналу NH-протону в сторону слабкого магнітного поля, що знаходиться в області 12.28-13.10 м.ч. і є характерним для ендочікличного атома Нітрогену в положенні 3 тіазолідинового циклу. Це дає можливість стверджувати про еребування досліджуваних 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)іміно-тіазолідин-4-онів в розчинах у 2-іміноформі, що узгоджується з отриманими нами раніше результатами рентгеноструктурного аналізу для структурно споріднених оксадіазол-заміщених 2-імінотіазолідин-4-онів [21]. Крім того, незва-

Для 5-ізатиніліденопохідних **5a-b** спостерігається характерний субспектр 5-незаміщеної ізатинової системи у вигляді двох дублетів при 6.91-6.93 м.ч. та 8.81-8.82 м.ч., а також двох триплетів при 7.05-7.07 м.ч. та 7.36-7.38 м.ч. Важливо відзначити, що сигнал протону в положенні 4 ізатинового фрагмента 5-ізатиніліден-2-імінотіазолідин-4-онів суттєво зміщений в область слабкого магнітного поля, що можна пояснити впливом карбонільної групи в положенні 4 тіазолідинового циклу і, відповідно, утворенням Z-ізомеру.

3-(4-Нітрофеніл)-2-хлоропропен-1-іліденовий фрагмент (сполука **6b**) утворює субспектр з двох дублетів при 8.01 м.ч. та 8.23 м.ч., що відповідають протонам *p*-нітрозаміщеного фенільного ядра, та двох синглетів при 7.65 м.ч. та 7.84 м.ч., утворених протонами метиліденових груп (-CH=).

жаючи на не повністю відтворювану інтенсивність сигналу NH-протону для більшості сполук, на спектрах ПМР не спостерігається інших сигналів або подвоєння наявних, які можна було б трактувати як можливі прототропні таутомерні перетворення в розчині.

Вивчення антитрипаносомної активності для 6-ти синтезованих сполук (**2b**, **3c**, **3d**, **4b**, **4c** та **5b**) проводили на штамх *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG). В результаті дослідження встановлено значення відсотків інгібування росту паразитів за рівнем флуоресценції *Alamar Blue* порівняно з контролем для тестованих сполук у кожній з досліджуваних концентрацій (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 IC_{50} (табл.) за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук (табл. 1).

На основі одержаних результатів дослідження антитрипаносомної активності встановлено, що 1,3,4-тіадіазол-заміщені 2-імінотіазолідин-4-они та їх 5-іліденопохідні володіють помірним трипаноцидним ефектом з діапазоном значень $IC_{50} = 7.3 \div 12.8$ мкМ, за винятком сполук **2b** та **4c**, які взагалі не проявили інгібуючий вплив на ріст паразитів.

Таблиця 1. Антитрипаносомна активність синтезованих 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)-тіазолідин-4-онів на штамі *Trypanosoma brucei gambiense*

Сполука	Ar ¹	Ar(Het)	IC ₅₀		IC ₅₀	
			мкг/мл	SD	мкМ	SD
2b	SCH ₂ CH=CH ₂	–	> 10	–	>36,7	–
3c	SCH ₂ CH=CH ₂	4-OH-C ₆ H ₄	2,8	0,4	7,3	0,9
3d	SCH ₂ CH=CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3,9	0,3	10,1	0,6
4b	SCH ₂ CH=CH ₂	тіофен-2-іл	4,2	0,2	11,4	0,6
4c	C ₂ H ₅	піридин-3-іл	> 10	–	>31,5	–
5b	SCH ₂ CH=CH ₂	2-оксоіндол-3-іліден	5,1	1,0	12,8	2,5

Експериментальна хімічна частина

Загальна методика синтезу N-(5-етил(алілсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених 2-хлороацетамідів (1a-b).

У плоскодонну колбу поміщають 0,025 моль вихідного 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу та еквімолярну кількість триетиламіну, додають 50 мл діоксану і обережно нагрівають до часткового розчинення вихідного аміну (розчин А). Окремо готують розчин 0,025 моль хлороацетилхлориду в 30 мл діоксану (розчин Б), який повільно, при постійному перемішуванні, додають до розчину А. Реакційну суміш витримують в термічній шафі при температурі ~ 95-100°C протягом 20 хв, після чого вміст колби повністю охолоджують, продукт реакції осаджують водою, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують з ацетатної кислоти.

2-Хлоро-N-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (1a). Вихід 85 %. Т.пл. 227-228 °С. Знайдено, %: N – 20.68, S – 15.75. C₆H₈ClN₃OS. Вирахувано, %: N – 20.43, S – 15.59. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.30т (3H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 3.00кв (2H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 4.42с (2H, ClCH₂CO), 12.79с (1H, CONH).

2-Хлоро-N-(5-алілсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)ацетамід (1b). Вихід 88 %. Т.пл. 197-198 °С. Знайдено, %: N – 17.12, S – 25.92. C₇H₈ClN₃OS₂. Вирахувано, %: N – 16.83, S – 25.68.

Загальна методика синтезу 5-незаміщених 2-(5-етил(алілсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів (2a-b).

У круглодонну колбу місткістю 250 мл поміщають 0,025 моль відповідного N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщеного 2-хлороацетаміду (сполуки 1a або 1b), 0,05 моль амонію тіоціанату, додають 80 мл ацетону і нагрівають під зворотним холодильником протягом 5 год. Після повного охолодження реакційної суміші продукт реакції осаджують водою, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти.

2-(5-Етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (2a). Вихід 70 %. Т.пл. 211-212 °С. Знайдено, %: N – 24.43, S – 28.32. C₇H₈N₄OS₂. Вирахувано, %: N –

24.54, S – 28.09. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.30т (3H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 3.01кв (2H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 4.09с (2H, 5-CH₂, тіазолідин), 12.28с (1H, NH, тіазолідин).

2-(5-Алілсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (2b). Вихід 68 %. Т.пл. 187-188 °С. Знайдено, %: N – 20.72, S – 35.54. C₈H₈N₄OS₃. Вирахувано, %: N – 20.57, S – 35.32. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.91д (2H, J = 6.8 Гц, SCH₂–), 4.11с (2H, 5-CH₂, тіазолідин), 5.18д (1H, J = 9.9 Гц, CH=CH₂), 5.32д (1H, J = 16.5 Гц, CH=CH₂), 5.88-6.01м (1H, CH=CH₂), 12.33с (1H, NH, тіазолідин).

Загальна методика синтезу 5-арил(гетерил)ліденпохідних 2-(5-етил(алілсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів (3a-d, 4a-c).

Суміш 0,002 моль 2-(тіадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-ону (2a або 2b), 0,002 моль безводного ацетату натрію та 0,002 моль відповідного ароматичного альдегіду, тіофен-2-карбальдегіду або піридин-3-карбальдегіду в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 5 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають послідовно оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:2).

5-(Z)-(4-Бромобензиліден)-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (3a). Вихід 70 %. Т.пл. 312-313 °С. Знайдено, %: N – 14.36, S – 16.45. C₁₄H₁₁BrN₄OS₂. Вирахувано, %: N – 14.17, S – 16.22. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.31т (3H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 3.03кв (2H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 7.60д (2H, J = 8.2 Гц, аром), 7.75с (1H, –CH=), 7.79д (2H, J = 8.2 Гц, аром), 12.92с (1H, NH, тіазолідин).

5-(Z)-(4-Диметиламінобензиліден)-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (3b). Вихід 74 %. Т.пл. 271-272 °С. Знайдено, %: N – 19.72, S – 18.03. C₁₆H₁₇N₅OS₂. Вирахувано, %: N – 19.48, S – 17.84. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.31т (3H, J = 7.5 Гц, CH₂CH₃), 3.02с (8H, CH₂CH₃, N(CH₃)₂), 6.85д (2H, J = 8.5 Гц, аром), 7.48д (2H, J = 8.6 Гц, аром), 7.65с (1H, –CH=), 12.60с (1H, NH, тіазолідин).

5-(Z)-(4-Гідроксибензиліден)-2-(5-алілсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (3c). Вихід

81 %. Т.пл. 293-294 °С. Знайдено, %: N – 15.07, S – 25.79. C₁₅H₁₂N₄O₂S₃. Вирахувано, %: N – 14.88, S – 25.55. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.91д (2H, J = 5.4 Гц, SCH₂-), 5.19д (1H, J = 9.8 Гц, CH=CH₂), 5.34д (1H, J = 16.5 Гц, CH=CH₂), 5.94-6.04м (1H, CH=CH₂), 6.92д (2H, J = 6.9 Гц, аром), 7.46д (2H, J = 7.3 Гц, аром), 7.64с (1H, –CH=), 10.16с (1H, OH), 12.63с (1H, NH, тiazолідин).

5-(Z)-(4-Метоксибензиліден)-2-(5-алілсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)-тіазолідин-4-он (3d). Вихід 74 %. Т.пл. 271-272 °С. Знайдено, %: N – 19.72, S – 18.03. C₁₆H₁₇N₅O₂S₂. Вирахувано, %: N – 19.48, S – 17.84. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.84с (3H, OCH₃), 3.94д (2H, J = 6.6 Гц, SCH₂-), 5.20д (1H, J = 9.5 Гц, CH=CH₂), 5.34д (1H, J = 17.0 Гц, CH=CH₂), 5.91-6.04м (1H, CH=CH₂), 7.16д (2H, J = 7.9 Гц, аром), 7.64д (2H, J = 8.1 Гц, аром), 7.75с (1H, –CH=), 12.87с (1H, NH, тiazолідин).

5-(Z)-(Тіофен-2-ілметиліден)-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (4a). Вихід 80 %. Т.пл. 264-265 °С. Знайдено, %: N – 17.51, S – 30.04. C₁₂H₁₀N₄OS₂. Вирахувано, %: N – 17.38, S – 29.83.

5-(Z)-(Тіофен-2-ілметиліден)-2-(5-алілсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)-тіазолідин-4-он (4b). Вихід 77 %. Т.пл. 297-298 °С. Знайдено, %: N – 15.56, S – 35.17. C₁₃H₁₀N₄OS₄. Вирахувано, %: N – 15.29, S – 34.99. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.95д (2H, J = 6.8 Гц, SCH₂-), 5.20д (1H, J = 9.8 Гц, CH=CH₂), 5.35д (1H, J = 16.3 Гц, CH=CH₂), 5.90-6.05м (1H, CH=CH₂), 7.31т (1H, J = 4.4 Гц, тіофен), 7.73с (1H, –CH=), 8.03-8.06м (2H, тіофен), 12.92с (1H, NH, тiazолідин).

5-(Z)-(Піридин-3-ілметиліден)-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (4c). Вихід 75 %. Т.пл. 251-252 °С. Знайдено, %: N – 22.31, S – 20.38. C₁₃H₁₁N₅OS₂. Вирахувано, %: N – 22.07, S – 20.20. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.37т (3H, J = 7.4 Гц, CH₂CH₃), 3.02кв (2H, J = 7.2 Гц, CH₂CH₃), 7.54т (1H, J = 7.1 Гц, піридин), 7.74с (1H, –CH=), 7.97д (1H, J = 6.9 Гц, піридин), 8.57д (1H, J = 7.5 Гц, піридин), 8.80с (1H, піридин), 12.88шс (1H, NH, тiazолідин).

Загальна методика синтезу 5-ізатиніліден- (5a-b) та 5-(3-феніл-2-пропен-1-іліден)похідних (6a-b) 2-(5-етил(алілсульфаніл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл) імінотіазолідин-4-онів.

Суміш 0,002 моль відповідного 2-(тіадіазол-2-іл) імінотіазолідин-4-ону (2a або 2b), 0,0022 моль ізатину, коричневого альдегіду або циміналю та 0,002 моль ацетату натрію поміщають в круглодонну колбу, додають 15 мл оцтової кислоти і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 5 год. Осад, який утворився, відфільтровують, промивають послідовно оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА – етанол (1:2).

5-(Z)-(2-Оксо-2,3-дигідроіндол-3-іліден)-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)-тіазолідин-4-он (5a). Вихід 87 %. Т.пл. >320 °С. Знайдено, %: N – 19.82, S – 18.17. C₁₅H₁₁N₅O₂S₂. Вирахувано, %: N – 19.59, S – 17.94. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.32т (3H, J = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 3.04кв (2H, J = 7.3 Гц, CH₂CH₃), 6.93д (1H, J = 7.6 Гц, ізатин), 7.07т (1H, J = 7.8 Гц, ізатин), 7.38т (1H, J = 7.5 Гц, ізатин), 8.82д (1H, J = 7.2 Гц, ізатин), 11.22с (1H, NH, ізатин), 13.05с (1H, NH, тiazолідин).

5-(Z)-(2-Оксо-2,3-дигідроіндол-3-іліден)-2-(5-алілсульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (5b). Вихід 84 %. Т.пл. 294-295 °С. Знайдено, %: N – 17.67, S – 24.13. C₁₆H₁₁N₅O₂S₃. Вирахувано, %: N – 17.44, S – 23.96. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.94д (2H, J = 6.6 Гц, SCH₂-), 5.21д (1H, J = 9.8 Гц, CH=CH₂), 5.35д (1H, J = 16.6 Hz, CH=CH₂), 5.90-6.04м (1H, CH=CH₂), 6.91д (1H, J = 7.7 Гц, ізатин), 7.05т (1H, J = 7.7 Гц, ізатин), 7.36т (1H, J = 7.4 Гц, ізатин), 8.81д (1H, J = 7.4 Гц, ізатин), 11.21с (1H, NH, ізатин), 13.10с (1H, NH, тiazолідин).

5-(Z)-(3-Феніл-2-пропен-1-іліден)-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)-тіазолідин-4-он (6a). Вихід 76 %. Т.пл. 258-259 °С. Знайдено, %: N – 16.51, S – 18.95. C₁₆H₁₄N₄OS₂. Вирахувано, %: N – 16.36, S – 18.73.

5-(Z)-[3-(4-Нітрофеніл)-2-хлоропропен-1-іліден]-2-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-он (6b). Вихід 76 %. Т.пл. 319-320 °С. Знайдено, %: N – 16.88, S – 15.43. C₁₆H₁₂ClN₅O₃S. Вирахувано, %: N – 16.60, S – 15.20. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.31т (3H, J = 7.4 Гц, CH₂CH₃), 3.02кв (2H, J = 7.3 Гц, CH₂CH₃), 7.65с (1H, –CH=), 7.84с (1H, –CH=), 8.01д (2H, J = 8.3 Гц, аром), 8.23д (2H, J = 8.4 Гц, аром), 12.86шс (1H, NH, тiazолідин).

Висновки. 1. Шляхом ацилювання вихідних 5-етил- та 5-алілсульфаніл-2-аміно-1,3,4-тіадіазолів хлороацетилхлоридом одержано відповідні N-заміщені 2-хлороацетаміди, які успішно використано в реакції циклізації під дією амонію тіоціанату для синтезу похідних 2-імінотіазолідин-4-ону з 1,3,4-тіадіазольним фрагментом у положенні 2.

2. Проведено подальшу хімічну модифікацію отриманих 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів в умовах реакції Кньовенагеля з різноманітними арил(гетерил)карбальдегідами, похідними ізатину та коричневого альдегіду з утворенням серій відповідних 5-іліденпохідних.

3. За результатами дослідження антитрипаносомної активності ідентифіковано чотири сполуки, що в мікрмолярних концентраціях володіли суттєвим трипаносомцидним ефектом відносно штаму *Trypanosoma brucei gambiense*.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТРИПАНОСОМНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ 5-ИЛИДЕН-2-(1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ИМИНОТИАЗОЛИДИН-4-ОНОВ

М. И. Лелюх¹, Б. С. Зименковский¹, И. Л. Демчук¹, Филипп Грелье², Р. Б. Лесык¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹
Национальный музей истории природы,² Париж, Франция

lelyukh.m@gmail.com
dr_r_lesyk@org.lviv.net

Цель работы. На основе реакций гетероциклизации и Кневенагеля осуществить синтез новых тиадиазоло-2-иминотиазолидин-4-онов и их 5-илиденпроизводных для скрининга антирипаносомной активности.

Материалы и методы. Органический синтез, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, фармакологический скрининг.

Результаты и обсуждение. Циклизацией *N*-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенных 2-хлороацетамидов под действием аммония тиоцианата в среде ацетона синтезировано группу новых производных 2-иминотиазолидин-4-она. Наличие метиленактивной группы в положении 5 тиазолидинового цикла полученных 2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)иминотиазолидин-4-онов позволило провести их дальнейшую химическую модификацию в условиях реакции Кнёвенагеля с разными арил(гетерил)карбальдегидами, изатином или производными коричневого альдегида с образованием серий 5-арил(гетерил)илиден- и 5-изатин(3-фенилпропен)илиденпроизводных как потенциальных трипаносидных агентов. Строение синтезированных соединений подтверждено элементным анализом и спектроскопией ПМР.

Выводы. Результаты скрининга антирипаносомной активности *in vitro* синтезированных соединений на штамме *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) позволили идентифицировать четыре высокоактивные соединения, которые со значениями IC₅₀ в пределах 7,3-12,8 мкМ обладали существенным трипаносидным эффектом.

Ключевые слова: 2-иминотиазолидин-4-оны; 1,3,4-тиадиазолы; реакция гетероциклизации; аминок-иминная таутомерия; конденсация Кнёвенагеля; *E/Z*-изомерия; спектральные характеристики; антирипаносомная активность.

SYNTHESIS AND ANTITRYPANOSOMAL ACTIVITY INVESTIGATION OF NOVEL 5-YLIDENE-2-(1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)IMINOTHIAZOLIDIN-4-ONES

M. I. Lelyukh¹, B. S. Zimenkovsky¹, I. L. Demchuk¹, Philippe Grellier², R. B. Lesyk¹

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹
National Museum of Natural History, Paris², France

lelyukh.m@gmail.com
dr_r_lesyk@org.lviv.net

The aim of work. Synthesizing the new thiadiazolo-2-iminothiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives based on the heterocyclization reaction and Knoevenagel condensation and study their antitrypanosomal activity.

Materials and Methods. Organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening.

Results and Discussion. Following the cyclization reaction of *N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted 2-chloroacetamides with ammonium thiocyanate in dry acetone the corresponding 2-imino-4-thiazolidinone derivatives have been obtained. Further chemical modification of synthesized methylene active 2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imino-4-thiazolidinones was performed via Knoevenagel condensation with various aromatic or heterocyclic aldehydes, isatin or cinnamic aldehyde derivatives have yielded a series of 5-aryl(hetaryl)ylidene- and 5-isatin(3-phenylpropene)ylidene derivatives as potential antitrypanosomal agents. The structure of obtained compounds was confirmed by NMR spectroscopy and elemental analysis.

Conclusions. The results of *in vitro* screening of antitrypanosomal activity against *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) allowed us to identify four highly active compounds which owned essential trypanocidal effect with a range of values IC₅₀ within 7.3-12.8 μM.

Key words: 2-iminothiazolidin-4-ones; 1,3,4-thiadiazoles; heterocyclization reaction; amino-imino tautomerism; Knoevenagel condensation; *E/Z*-isomerism; spectral data; antitrypanosomal activity.

Список літератури

1. Synthesis, *in vitro* anticancer and antioxidant activity of thiadiazole substituted thiazolidin-4-ones / A. Joseph, C. S. Shah, S. S. Kumar [et al.] // *Acta Pharm.* – 2013. – Vol. 63. – P. 397–408.
2. Synthesis, *in vitro* evaluation, and molecular docking studies of azetidinones and thiazolidinones of 2-amino-5-cyclopropyl-1,3,4-thiadiazole as antibacterial agents / H. atel, L. Mishra, M. Noolvi [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2014. – Vol. 347. – P. 668–684.
3. Sahu R. Thiazolidinone based 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole: Synthesis and antimicrobial evaluation / R. Sahu, S. Tiwari, G. Kalyani // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 290–291.
4. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinonyl/thiazolidinonylcarbazoles / H. Kaur, S. Kumar, P. Vishwakarma [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 2777–2783.
5. Thiadiazole derivatives as potential anticonvulsant agents / P. Mullick, S. A. Khan, S. Verma [et al.] // *Bull. Kor. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 32, Iss. 3. – P. 1011–1016.
6. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase / I. Kucukguzel, G. Satilmis, K. R. Gurukumar [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 69. – P. 931–941.
7. Trotsko N. Cyclization of thiosemicarbazide derivatives of 5-arylidene-2,4-dioxothiazolidine-3-acetic acids to 1,3,4-thiadiazoles and their pharmacological properties / N. Trotsko, M. Dobosz, E. Jagiello-Wojtowicz // *Acta Pol. Pharm.* – 2007. – Vol. 64, No. 3. – P. 227–231.
8. Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring / A. K. M. Iqbal, A. Y. Khan, M. B. Kalashetti [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 53. – P. 308–315.
9. 5-Nitroimidazole-based 1,3,4-thiadiazoles: heterocyclic analogs of metronidazole as anti-*helicobacter pylori* agents / M. H. Moshafi, M. Sorkhi, S. Emami [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2011. – Vol. 344, Iss. 3. – P. 178–183.
10. Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3,4-thiadiazole-containing benzisoselenazolone derivatives / Z. Luo, B. Chen, S. He [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 3191–3193.
11. Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)malo-

References

1. Joseph A, Shah CS, Kumar SS, Alex AT, Maliyakal N, Moorkoth S, et al. Synthesis, *in vitro* anticancer and antioxidant activity of thiadiazole substituted thiazolidin-4-ones. *Acta Pharm.* 2013;63: 397-408. Available from: [Accepted May 13, 2013].
2. Patel H, Mishra L, Noolvi M, Karpoornath R, Cameotra SS. Synthesis, *in vitro* evaluation, and molecular docking studies of azetidinones and thiazolidinones of 2-amino-5-cyclopropyl-1,3,4-thiadiazole as antibacterial agents. *Arch Pharm.* 2014;347: 668-84.
3. Sahu R, Tiwari S, Kalyani G. Thiazolidinone based 2,5-di-

- nonitriles / V. Padmavathi, G. D. Reddy, S. N. Reddy [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 1367–1373.
12. Рубцов М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник) / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – Москва : Медицина, 1971. – С. 127.
13. 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.
14. Raz B. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T. b. rhodesiense*, *T. b. gambiense*) *in vitro* / B. Raz, M. Iten, Y. Grether-Buhler // *Acta. Trop.* – 1997. – Vol. 68. – P. 139–147.
15. Остап'юк Ю. В. α -Функціоналізовані тіоціанати – реагенти для синтезу гетероциклів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / Ю. В. Остап'юк. – Львів, 2008. – 20 с.
16. Матійчук В. С. Арил- і бензилзаміщені гетероцикли на основі реагентів, одержаних з використанням арендіазонієвих солей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / В. С. Матійчук. – Львів, 2014. – 46 с.
17. Попов-Пергал К. Конденсація 2,4-тетрагідро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // *ЖОРХ.* – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112–2116.
18. Синтез гетероциклов на основе анионарирования непредельных соединений / Н. Д. Обушак, В. С. Матійчук, Н. И. Ганущак, Ю. Э. Бурлак // *ХГС.* – 1998. – №4. – С. 555-559.
19. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXIV. Прототропная таутомерия и кислотно-основные свойства 2-амино- Δ^2 -тиазолин-4-она / С. М. Рамш, А. И. Гинак, Н. А. Сморяго [и др.] // *ЖОРХ.* – 1978. – Т. XIV, № 6. – С. 1327-1332.
20. Comrie A. M. Tautomerism of 2-iminothiazolin-4-ones and 2-amino-2-thiazolin-4-ones / A. M. Comrie // *J. Chem. Soc.* – 1964. – № 9. – P. 3478–3480.
21. 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 // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація* – 2015. – №3-4 (27-28). – С. 176–185.

- substituted-1,3,4-thiadiazole: Synthesis and antimicrobial evaluation. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;5(1): 290-1.
4. Kaur H, Kumar S, Vishwakarma P, Sharma M, Saxena KK, Kumar A. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinonyl/thiazolidinonylcarbazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2010;45: 2777-83.
5. Mullick P, Khan SA, Verma S, Alam O. Thiadiazole derivatives as potential anticonvulsant agents. *Bull. Kor Chem Soc.* 2011;32(3): 1011-16.
6. Kucukguzel I, Satilmis G, Gurukumar KR, Basu A, Ta-

- tar E, Nichols DB, et al. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. *Eur J Med Chem* 2013; 69: 931-941. Available from: [Accepted 31 August 2013].
7. Trotsko N, Dobosz M, Jagiello-Wojtowicz E. Cyclization of thiosemicarbazide derivatives of 5-arylidene-2,4-dioxo-thiazolidine-3-acetic acids to 1,3,4-thiadiazoles and their pharmacological properties. *Acta Pol Pharm*. 2007;64: 227-31.
8. Iqbal AKM, Khan AY, Kalashetti MB, Belavagi NS, Gong Y-D, Khazi IAM. Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring. *Eur. J Med Chem*. 2012;53: 308-15.
9. Moshafi MH, Sorkhi M, Emami S, Nakhjiri M, Yahya-Meymandi A, Negahbani AS, et al. 5-Nitroimidazole-based 1,3,4-thiadiazoles: heterocyclic analogs of metronidazole as anti-*helicobacter pylori* agents. *Arch Pharm* 2011; 344(3): 178-183. Available from: [Accepted March 22, 2010].
10. Luo Z, Chen B, He S, Shi Y, Liu Y, Li C. Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3,4-thiadiazole-containing benzoselenazolone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012;22: 3191-93.
11. Padmavathi V, Reddy GD, Reddy SN, Mahesh K. Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)-malononitriles. *Eur J Med Chem*. 2011;46: 1367-73.
12. Rubtsov MV, Baychykov AG. Synthetic chemical-pharmaceutical drugs (directory). [Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник)] Moscow: Medicine; 1971. Russian.
13. Abdel-Hamid MK, Abdel-Hafez AA, El-Koussi NA, Mahfouz NM, Innocenti A, Supuran CT. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity. *Bioorg Med Chem*. 2007;15: 6975-84.
14. Raz B, Iten M, Grether-Buhler Y. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T. b. rhodesiense*, *T. b. gambiense*) in vitro. *Acta Trop*. 1997;68; 139-47.
15. Ostapiuk YV. α -Functionalized thiocyanates – the reagents for syntheses of heterocycles [dissertation]. Lviv; 2008.
16. Matyichuk VS. Aryl- and benzyl- substituted heterocycles based on the reagents obtained with arenediazonium salts utilization [dissertation]. Lviv; 2015. Ukrainian.
17. Perhal-Popov K, Chekovych J, Perhal M. [Condensation of 2,4-tetrahydro-1,3-tiazole with aromatic aldehydes]. *Zhurnal orhanycheskoy khimii*. 1994;61(9): 2112-16. Russian.
18. Obushak ND, Matyichuk VS, Ganushchak NI, Burlak YuYe. [Synthesis of heterocycles on the basis of anion arylated products of unsaturated-compounds]. *Khimia heterocyklycheskyh soedynenyi*. 1998;4: 555-9. Russian.
19. Ramsh SM, Ginak AI, Smorygo NA. [Investigation of the reactivity and tautomerism of azolidines. XXIV. Prototropic tautomerism and acid-base properties]. *Zhurnal orhanycheskoy khimii*. 1978;XIV(6): 1327-32. Russian.
20. Comrie AM. Tautomerism of 2-iminothiazolin-4-ones and 2-amino-2-thiazolin-4-ones. *J Chem Soc*. 1964;9: 3478-80.
21. Lelyukh MI, Zimenkovsky BS, Demchuk IL, Gzella A, Lesyk RB. [Synthesis and antitumor evaluation of 5-ylidene derivatives 2-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)iminothiazolidin-4-ones]. *Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia*. 2015;3-4(27-28): 175-85.

Отримано 03.07.2017