

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОДЕРЖАННЯ ГЕТЕРИЛЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ТІАДІАЗОЛІВ ЯК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

М. Лелюх^{1*}, Б. Зіменковський¹, І. Чабан¹, Л. Шелепетень¹, В. Матійчук²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, 79010 Львів, Україна
e-mail: lelyukh.m@gmail.com;

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: matichuk@mail.lviv.ua

На основі проведеного літературного огляду систематизовано дані про методи одержання, можливі напрями хімічної модифікації та фармакологічну активність гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіадіазолу. З'ясовано, що зазначений скафолд як основний структурний компонент наявний у низці категорій лікарських засобів, а також відомих антимікробних, протизапальних, анальгетичних, протипухлинних, протитуберкульозних та противірусних агентів. Така суттєва та різностороння активність похідних тіадіазолу допомагає розглядати наведений каркас як фармакологічно значущий, що підтверджує його значення та універсальність у медичній хімії.

Ключові слова: синтез, 1,3,4-тіадіазолу, хімічна модифікація, біологічна активність.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.5902.254>

Ядро 1,3,4-тіадіазолу належить до відомих та одних із найважливіших гетероциклічних фрагментів, який є невід'ємною складовою багатьох природних сполук та лікарських засобів. Тіадіазольний цикл вважають біоізостером піримідину та оксадіазолу, що пояснює його суттєвий терапевтичний потенціал. До лікарських засобів, що вміщують у структурі тіадіазольний фрагмент, належать напівсинтетичні цефалоспори першого покоління – цефазедон та цефазолін-натрій [1]. На світовому фармацевтичному ринку наявні похідні тіадіазолу як препарати діуретичної дії – ацетазоламід та метазоламід, які досягають фармакологічного ефекту завдяки інгібуванню карбоангідрази [2]. До тіадіазолзаміщених сульфонамідів належать засоби протимікробної дії *Lucosir* та *Globucid* [1]. Ще одне похідне 2-амінотіадіазолу та 5-нітроімідазолу – *Megazol*, синтезований 1968 р. як протимікробний агент, для якого пізніше виявлено потужний трипаноцидний ефект [3] (рис. 1).

Варто зазначити, що фармакологічні дослідження 1,3,4-тіадіазолів не обмежуються лише пошуком потенційних хіміотерапевтичних засобів. Серед зазначених похідних ідентифіковано сполуки-хіти з протидіабетичною [4], антиоксидантною [5], антидепресантною [6] та антиконвульсантною активностями [7]. Проводили дослідження групи бензотіазолзаміщених тіадіазолів як потенційних інгібіторів протопорфіриногенаксидази [8]. Визначено афінитет ряду імідазо[1,2-*a*]піримідинів

з окса- та тіадіазольними фрагментами до бензодіазепінових рецепторів [9]. Похідні тіадіазолу відомі як антагоністи аденозинових рецепторів підтипу A_3 [10], інгібітори теломерази [11] та гістондеацетилази HDAC [12] як потенційні протипухлинні засоби, а також інгібітори цАМФ-специфічної фосфодіестерази PDE7 [13], уреази [14], α -глюкозидази [15] та біосистеми ЦОГ-2/5-ЛОГ [16] тощо.

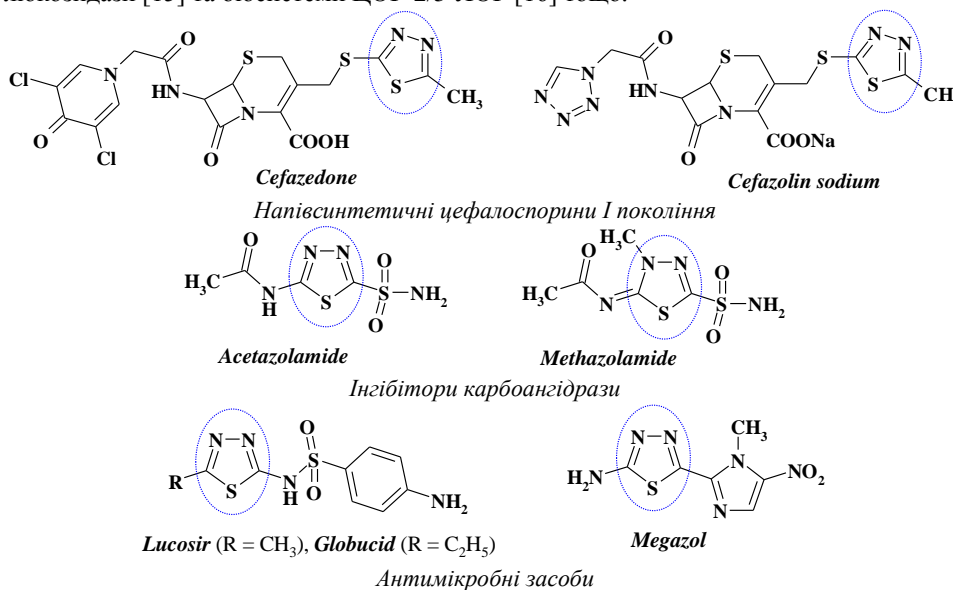
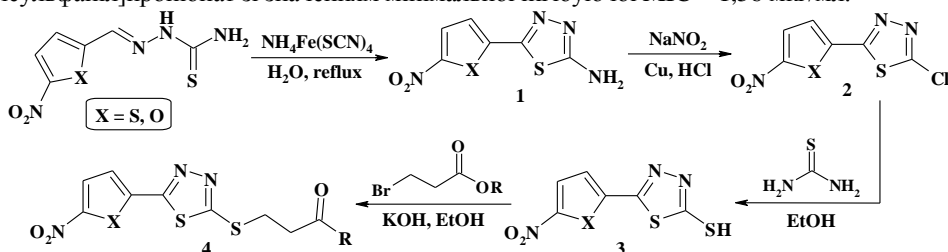


Рис. 1. Фармакологічний потенціал 1,3,4-тіадіазолів

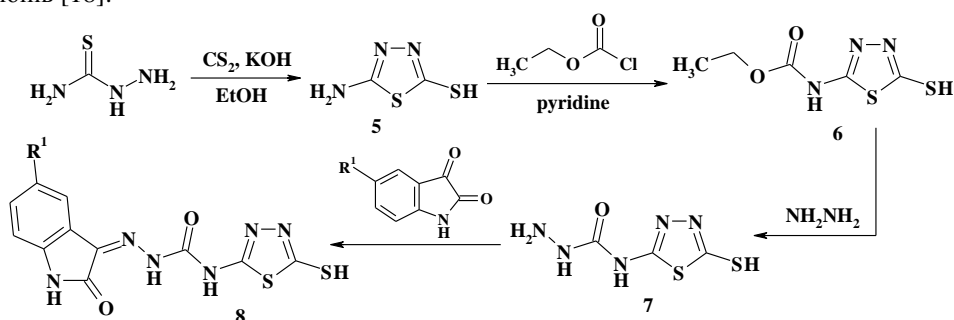
Fig. 1. Pharmacological potential of 1,3,4-thiadiazoles

Синтез та перетворення неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіадіазолу.

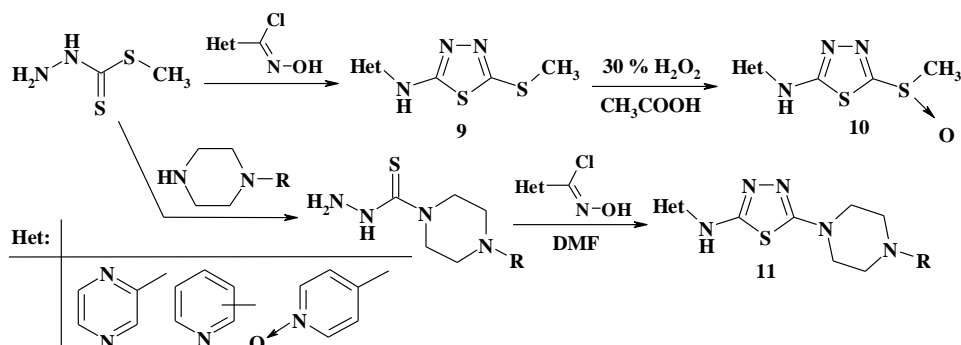
Класичний підхід до синтезу 5-заміщених 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів **1** реалізовано завдяки окисній циклізації тіосемікарбазонів на основі п'ятичленних гетероциклічних альдегідів. Синтезовані так 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли **1** під дією натрію нітриту в присутності мідного порошку утворюють 2-хлоро-1,3,4-тіадіазоли **2**. Останні у взаємодії з тіосечовиною в середовищі етанолу перетворено у 2-меркаптопохідні **3**, які модифіковано в реакції *S*-алкілювання з утворенням відповідних естрів **4** (1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл)пропіонатних кислот **4** [17]. Для синтезованих сполук проведено дослідження протитуберкульозної активності щодо штаму *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv з використанням радіометричної системи ВАСТЕС 460, за результатами якого ідентифіковано сполуку-хіт – пропіл-3-[5-(5-нітротіофен-2-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл]пропіонат зі значенням мінімальної інгібуючої МІС = 1,56 мкг/мл.



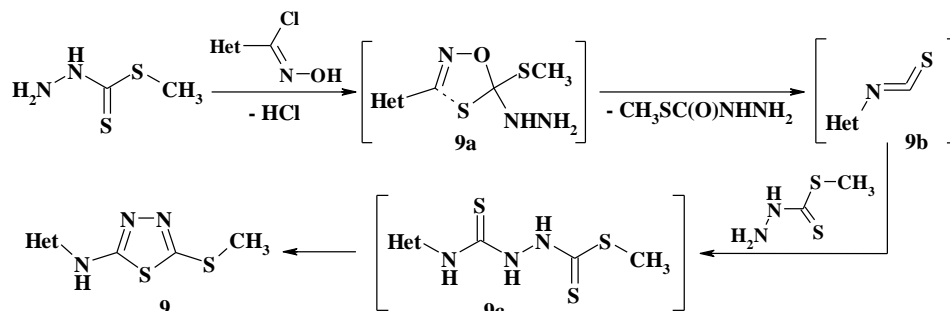
Унаслідок взаємодії 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолу **5**, отриманого під час нагрівання тіосемікарбазиду з дисульфідом карбону у спиртовому розчині лугу, з етилхлорформіатом у середовищі піридину синтезовано етил-*N*-(5-меркапто-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбамінат **6**, гідразінолізом якого одержано відповідний 4-заміщений семікарбазид **7**, який використано як проміжний реагент для синтезу групи ізатиніліденсемікарбазонів **8**. Серед досліджуваних сполук ідентифіковано 4-(4,5-дигідро-5-тіоксо-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1-(5-нітро-2-оксоіндол-3-ілден)семікарбазид, який продемонстрував суттєвий інгібувальний вплив щодо ізоформи карбоангідази hCA IX (*human carbonic anhydrase*), яка асоціюється з розвитком пухлинних захворювань у людини, з величиною KI = 1,25 мкМ і є першою нессульфонамідною сполукою з зазначеним вектором фармакологічної дії. Такий результат, на думку авторів, є досить важливим, особливо в контексті відомої протипухлинної активності тіонів [18].



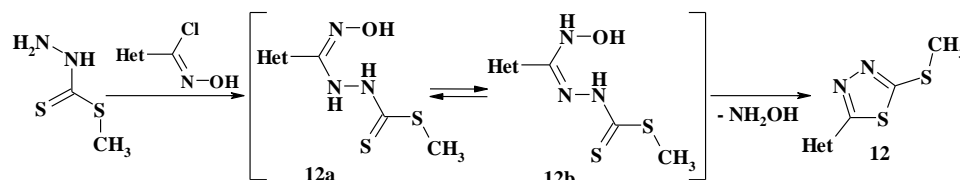
З метою пошуку потенційних антимікобактеріальних агентів *K. Gobis* та співавтори взаємодією двохкратного надлишку метилдитіокарбазинату з *N*-гідроксіаміохлоридами синтезували ряд 2-піразин(піридин)-заміщених 5-метилсульфаніл-1,3,4-тіадіазолів **9**. Завдяки оксидації сполук **9** 30%-им розчином пероксиду водню в середовищі льодяної ацетатної кислоти одержано відповідні сульфокси **10**. Крім того, проведено синтез 2-гетерилзаміщених 5-(піперазин-1-іл)-1,3,4-оксадіазолів **11** у наслідок реакції вихідних *N*-гідроксіаміохлоридів з 4-(піперазин-1-іл)тіокарбонілгідразидами [19].



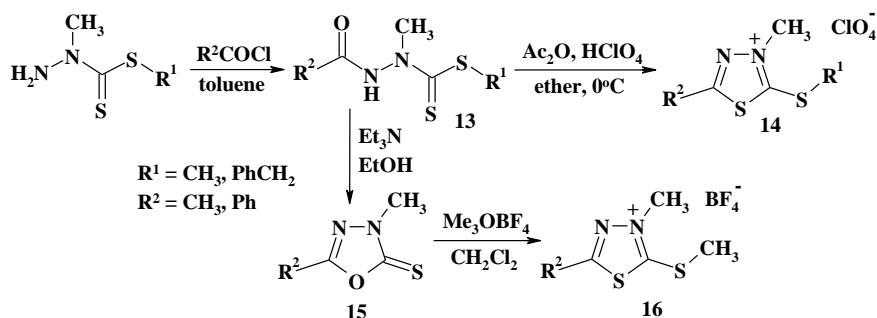
З огляду на хімічну структуру отриманих продуктів взаємодія між *N*-гідроксіаміохлоридом та метилдитіокарбазинатом відбувається за типом біполярного 1,3-циклоприєднання. Такий механізм, за твердженням авторів [19], є типовим для *N*-гідроксіаміохлоридів.



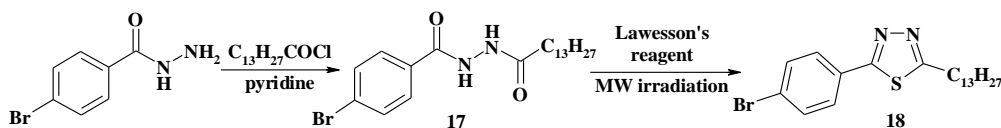
Проте, згідно з іншими літературними джерелами, у наведеній вище реакції поряд із зазначеними продуктами можуть також утворюватись 2-гетерил-5-метилсульфаніл-1,3,4-тіадіазоли **12** як вторинні продукти, які є результатом звичайної реакції заміщення з наступним відщепленням гідроксиламіну [20].



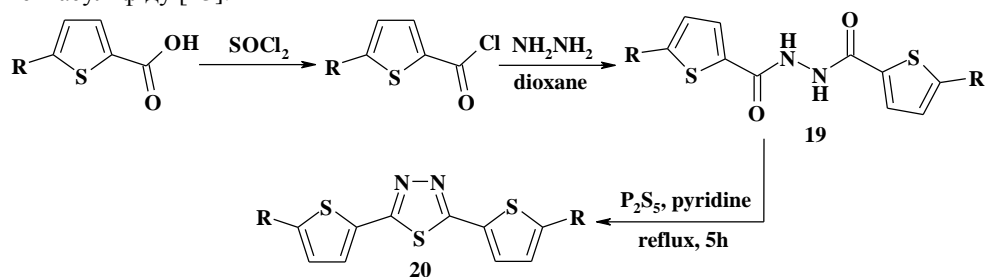
Циклізацією *N*²-метил-*N*³-ацетил(бензоїл)дитіокарбазинатів **13** під дією перхлорної кислоти та ацетангідриду в середовищі ефіру *P. Molina* та співавтори провели синтез відповідних 2-метил(бензил)сульфаніл-3-метил-1,3,4-тіадіазолію перхлоратів **14**. Крім того, під час кип'ятіння сполук **13** з триетиламіном у середовищі етанолу одержано 5-заміщені похідні 2-тіоксо-3-метил-2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазолу **15**, які в реакції *S*-метилування з триметилоксонію тетрафторборатом у середовищі дихлорметану утворюють відповідні 3-метил-2-метилсульфаніл-1,3,4-тіадіазолієві солі **16** [21].



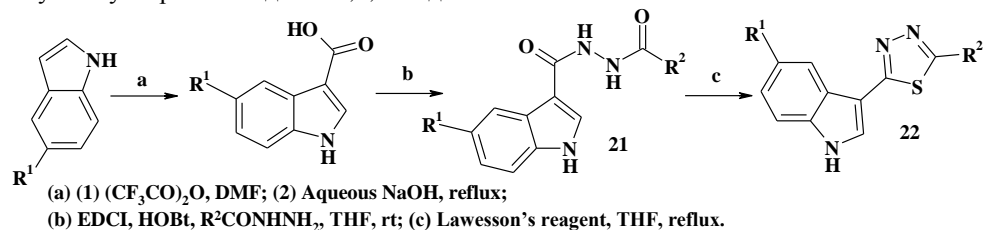
Відомим методом одержання п'ятичленних сірковмісних гетероциклів є циклізація 1,4-дикарбонільних сполук під впливом сульфуризуючих агентів. Використання у цій гетероциклізації *N*-тетрадеканоїлгідрозиду 4-бромобензоатної кислоти **17** допомогло А. А. Kiryanov та співавторам під дією реагенту Лоусона (*Lawesson's reagent*) одержати 2-(4-бромофеніл)-5-тридецил-1,3,4-тіадіазол **18** в умовах мікрохвильового випромінювання [22].



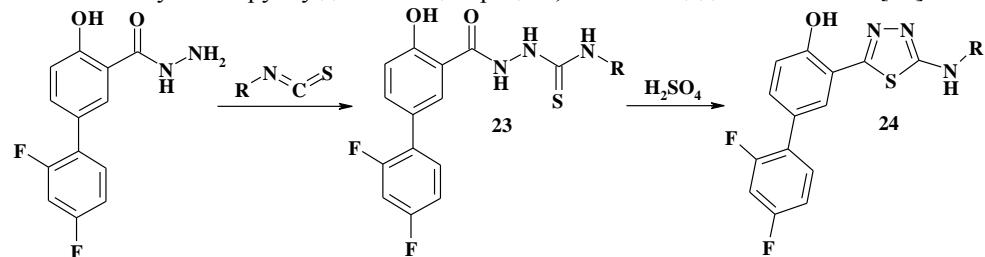
Групу нових 2,5-дитіофензаміщених 1,3,4-тіадіазолів **20** як потенційних фотоактивованих інсектицидів одержано завдяки циклізації симетричних дигідразидів **19** під час нагрівання в середовищі піридину під дією фосфору пентасульфіду [23].



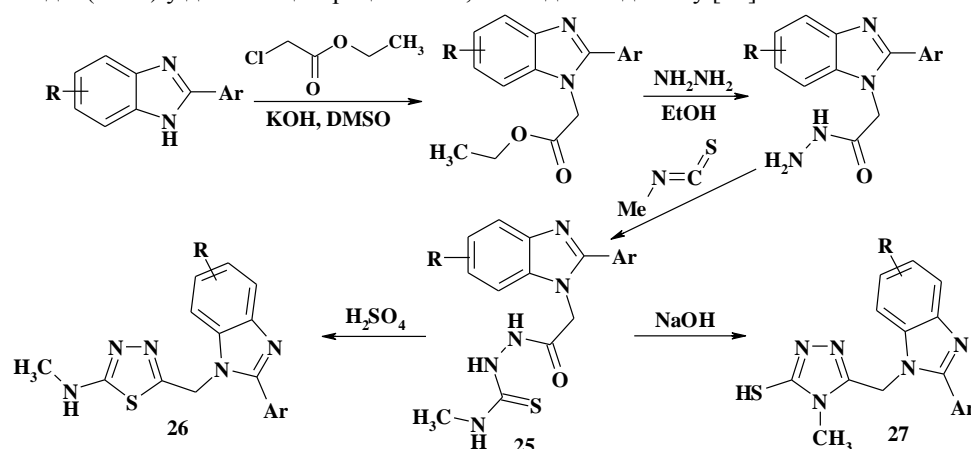
З метою пошуку нових протипухлинних агентів синтезовано групу 5-(3-індоліл)-2-заміщених 1,3,4-тіадіазолів **22** та вивчено їх цитотоксичність на шести лініях клітин раку людини [24]. У взаємодії індол-3-карбонової кислоти з арил- та гетерилгідрозидами одержано дигідразиди **21**, які під час нагрівання з реактивом Лоусона утворюють індоліл-1,3,4-тіадіазоли **22**.



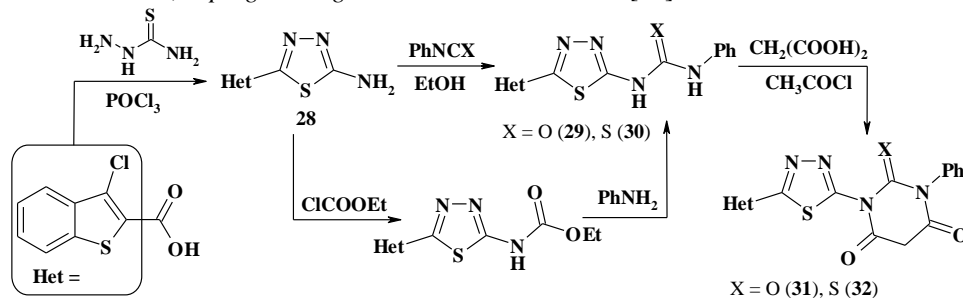
Циклізацією N^l -ацильованих тіосемікарбазидів **23**, отриманих взаємодією гідразиду дифлунізалу з ізотіоціанатами під дією сульфатної кислоти, отримано групу неконденсованих 2-ариламіно-5-(2,4-дифлюоро-4-гідрокси-3-біфеніл)-1,3,4-тіадіазолів **24**. За результатами фармакологічних досліджень одна із синтезованих сполук проявила суттєву антибактеріальну активність стосовно *Escherichia coli* та *Streptococcus pyogenes* у концентрації 31,25 мкг/мл, що перевищує вибраний для порівняння препарат цефепім. Крім того, для N -метилзаміщеного похідного ідентифіковано високу антивірусну дію в концентрації 9,6 мкг/мл щодо *Sindbis virus* [25].



В аналогічних перетвореннях використано гідразиди заміщених 2-арилбензімідазол-1-ацетатних кислот, які у взаємодії з метилізоціанатом утворюють відповідні *N'*-ацильовані 4-метилтіосемікарбази **25**. Останні в присутності сульфатної кислоти циклізують з утворенням 2-метиламіно-5-(2-арилбензімідазол-3-ілметил)-1,3,4-тіадіазолів **26**, в той час як під дією натрію гідроксиду відбувається утворення похідних 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу **27** з 2-арилбензімідазольним фрагментом. Найбільш активною сполукою серед усіх досліджуваних, що проявила інгібуючий вплив на процес перекисного окислення ліпідів (28 %) у дії в концентрації 10^{-3} М, є похідне тіадіазолу [26].

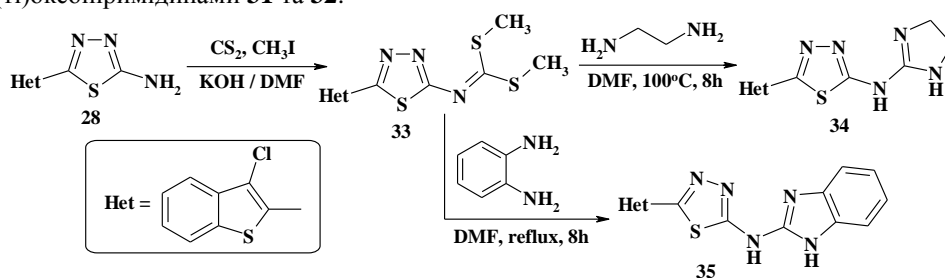


Унаслідок конденсації 3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти з тіосемікарбазидом у середовищі оксохлориду фосфору отримано 2-аміно-1,3,4-тіадіазол з бензотіофеновим фрагментом **28**, який у взаємодії з фенілізо(тіо)ціанатом утворює *N*-тіадіазолзаміщені похідні тіосечовини **29** або сечовини **30**. Циклізацією сполук **29** та **30** з малоною кислотою в присутності ацетилхлориду одержано тіадіазолзаміщені похідні барбітуратної **31** та тіобарбітуратної **32** кислот, для яких проводили дослідження протимікробної активності на штаммах *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* та *Penicillium notatum* [27].

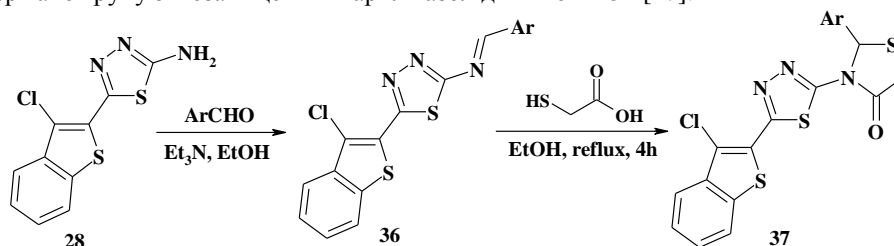


Завдяки реакції вихідного 2-аміно-5-(3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-іл)-1,3,4-тіадіазолу **28** з дисульфідом карбону та метилйодидом у середовищі ДМФА одержано 1,3,4-тіадіазол-2-дитіокарбоімідат **33**, який у взаємодії з етилендіаміном та о-фенілендіаміном утворює похідні 1,3,4-тіадіазолу з імідазоліновим **34** та бензімідазольним **35** фрагментами у молекулах [27]. За результатами вивчення протимікробної активності синтезовані сполуки продемонстрували незначний

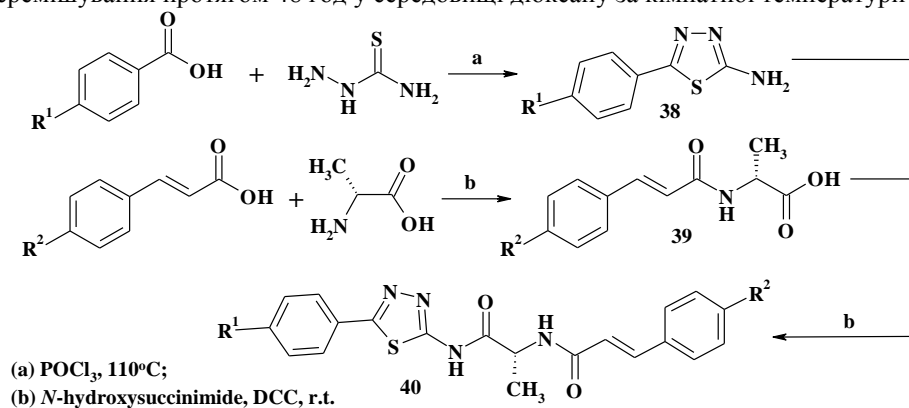
інгібує вплив на ріст мікроорганізмів зі значенням МІС в діапазоні 125–250 мкг/мл, що є сумірним або кращим порівняно з бензотіофензаміщеними тіадіазол-(ті)оксопіримідинами **31** та **32**.



Крім того, гетероциклізацією основ Шиффа на основі бензо[*b*]тіофензаміщеного амініотіадіазолу **36** з тіогліковою кислотою в середовищі етанолу одержано групу 5-незаміщених 2-арилтіадіазолідин-4-онів **37** [27].

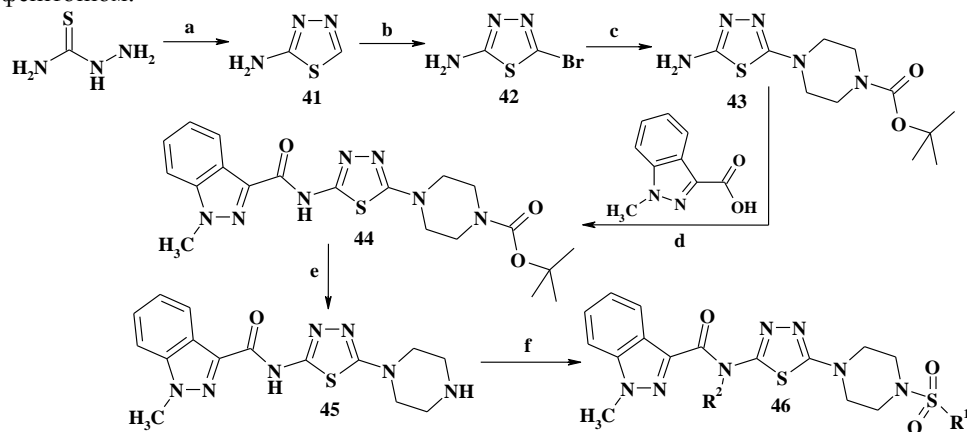


Синтез нових пептидоміметиків **40** як потенційних інгібіторів APN/CD13 (*aminopeptidase N*) проведено внаслідок реакції отриманих 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів **38** з похідними *N*-циннамоїл-*D*-аланіну **39** в присутності еквімолярних кількостей DCC (*N,N*-дicyclohexylcarbodiimide) та *N*-гідроксисукциніміду за перемішування протягом 48 год у середовищі діоксану за кімнатної температури [28].



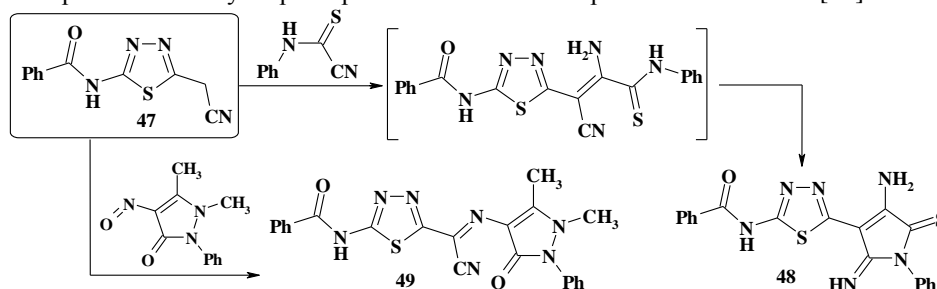
На основі циклізації тіосемікарбазиду з форміатною кислотою одержано 5-незаміщений 2-аміно-1,3,4-тіадіазол **41**, який у тристадійних перетвореннях з бромом, моно-бутилоксикарбоніліпіперазином (*mono BOC piperazine*) та 1-метил-1*H*-індазол-3-карбоною кислотою в присутності *O*-(бензотріазол-1-іл)-*N,N,N,N*-тетраметилуронію тетрафторборату утворює індазолзаміщений піперазино-тіадіазол **44**.

Останній модифіковано в реакціях гідролізу та ацилювання з утворенням поліциклічних похідних з 1,3,4-тіадіазольним, індазольним та піперазиним фрагментами у молекулах **46** [29]. Дослідження антиконвульсантної активності синтезованих сполук, проведене на щурах-самцях лінії *Wistar* на основі електрошокової моделі MES (*maximal electroshock Seizure test*) в дозі 100 мг/кг, дало змогу виділити дві високоактивні сполуки, які за рівнем продемонстрованого захисного ефекту (*protective effect*) були сумірними зі стандартним препаратом фенітоїном.



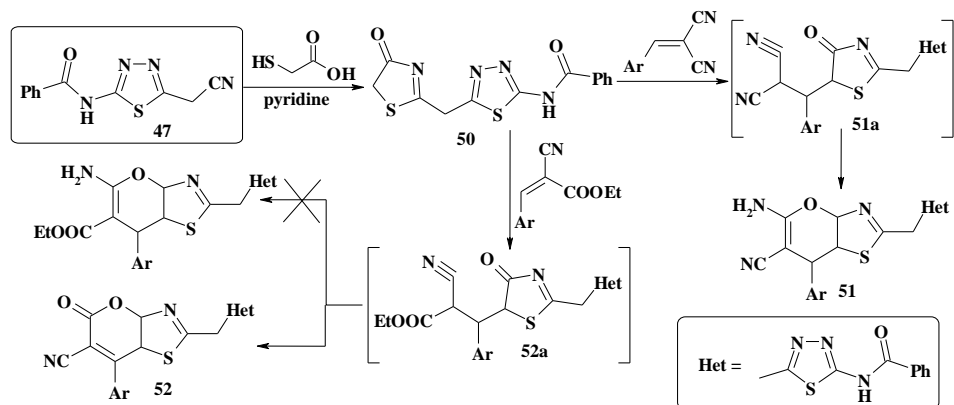
(a) HCOOH , HCl , 1 hr; (b) Br_2 , AcONa , AcOH , 3 hr; (c) mono BOC piperazine, K_2CO_3 , DMF , 10 hr; (d) TBTU, TEA, 12 hr; (e) 4N HCl in dioxane, 10 hr; (f) $\text{R}'\text{SO}_2\text{Cl}$, TEA, DCM , 12 hr.

Неконденсовані похідні 1,3,4-тіадіазолу з 2-імінопірол-5-тіоновим **48** та 2,3-дигідропіразол-5-оновим **49** фрагментами одержано взаємодією 2-ціанометил-5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолу **47** з 1-ціанотіоформанілідом або 5-нітросантіпиріном, відповідно, під час нагрівання у середовищі етанолу в присутності каталітичної кількості піперидину. За результатами дослідження біологічної активності сполука **49** проявила суттєву антимікробну дію стосовно грам-позитивних бактерій штаму *Bacillus Cereus* та протигрибковий ефект щодо *Aspergillus Flavus* та *Aspergillus Niger* та не проявила впливу на ріст грам-негативних бактерій *Escherichia Coli* [30].

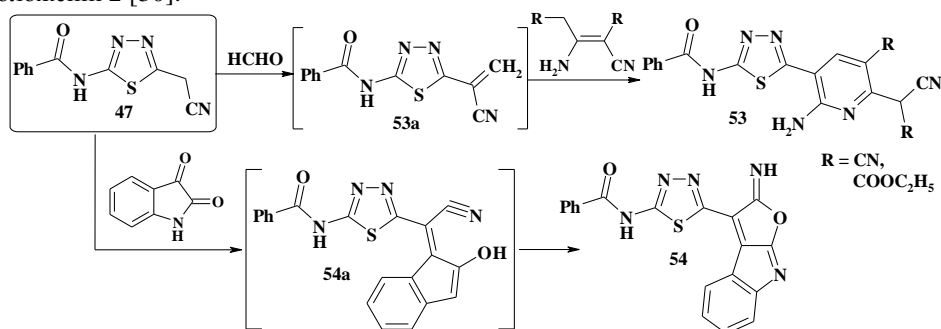


Реакцією 2-ціанометил-5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолу **47** з тіогліколевою кислотою в середовищі піридину А. А. *Elagamey* та співавтори синтезували 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)метилтіазолін-4-он **50**. Взаємодією сполуки **50** з арилденмалонітрилами в середовищі піридину одержано 1,3,4-тіадіазол-заміщені 5-аміно-7H-пірано[2,3-d]тіазолі **51**. Використання етилових естрів 2-ціано-3-арілакрилатних кислот в аналогічних умовах допомогло отримати похідні 5H-пірано[2,3-d]тіазол-5-ону

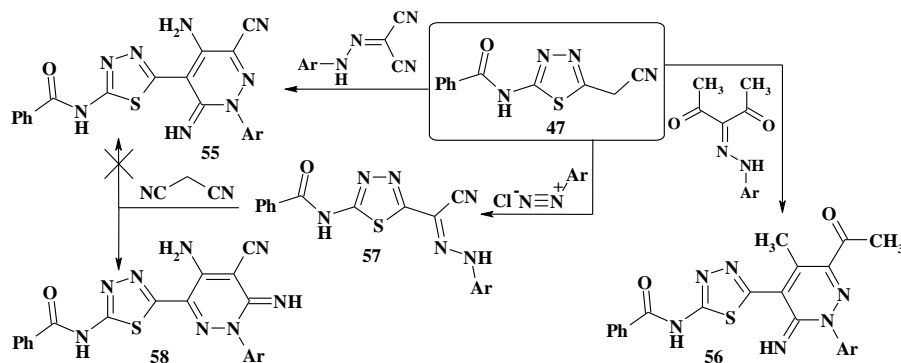
52, замість більш прогнозованих 5-амінопохідних. Серед синтезованих похідних ідентифіковано сполуки, які проявили інгібуючий вплив на ріст грибків *Aspergillus Flavus* та *Aspergillus Niger* (**51**, Ar = 4-OH-C₆H₄) та грам-позитивних мікроорганізмів штаму *Bacillus Cereus* (**51**, Ar = 4-Br-C₆H₄; **52**, Ar = 4-OH-C₆H₄) [30].



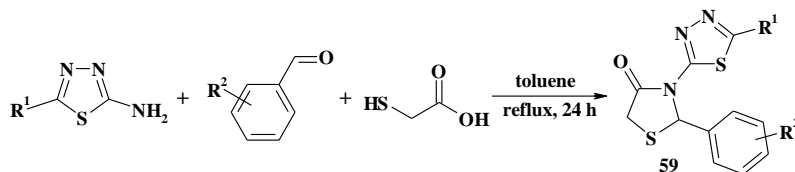
Синтез біциклічних неконденсованих похідних з 1,3,4-тіадіазольним та 2-амінопіридиновим фрагментами у молекулах **53** проведено в умовах трикомпонентної реакції між вихідним 2-ціанометил-5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолом **47**, 2-аміно-1,1,3-триціанопропенем або діетиловим естером 2-аміно-1-ціанопропен-1,3-дикарбонової кислоти та формальдегідом під час нагрівання в середовищі етанолу. Взаємодією сполуки **47** з ізатинном у присутності каталітичної кількості піперидину одержано проміжний інтермедіат **54a**, який в умовах проведення реакції піддається спонтанній гетероциклізації з утворенням відповідного 5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолу **54** з 2-імінофуоро[2,3-*b*]індолиним субституентом у положенні 2 [30].



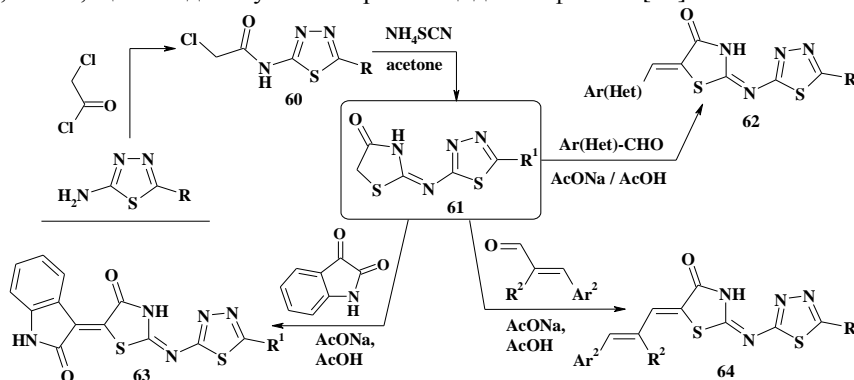
Продовженням тематики неконденсованих гетерилзаміщених похідних тіадіазолу став синтез групи 2-(3-іміно-2,3-дигідропіридазин-4-іл)заміщених 1,3,4-тіадіазолів **55** та **56** на основі реакції вихідної сполуки **47** з арилгідразонопохідними малонітрилу та ацетилацетону, відповідно, [30]. Структурні аналоги – похідні 1-арил-6-іміно-1,6-дигідропіридазину **58** одержано альтернативним двостадійним методом, що включає взаємодію **47** з арилдіазонієвими солями та подальшу гетероциклізацію утворених арилгідразонопохідних **57** в реакції з малонітрилом.



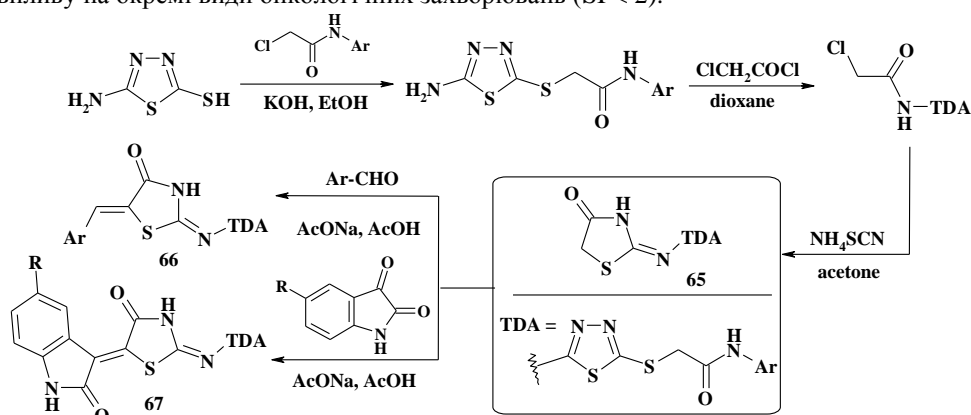
Групу неконденсованих 3-тіадіазоліл-4-тіазолідинонів **59** отримано одностадійною трикомпонентною реакцією (*one-pot three-component reaction*) 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів, похідних ароматичних альдегідів та тиоглікової кислоти за кип'ятіння в середовищі толуолу протягом 24 год. Дослідження антивірусної активності щодо вірусу імунодефіциту людини (штам ПІВ) на клітинах лінії МТ-4 продемонстрували високу ефективність однією із синтезованих сполук з показниками ефективної концентрації $EC_{50} = 0,26$ мкМ та індексом селективності $SI = 131$, що є кращим порівняно з тіазобензімідазолом ($EC_{50} = 0,35$ мкМ, $SI = 54,5$) [31].



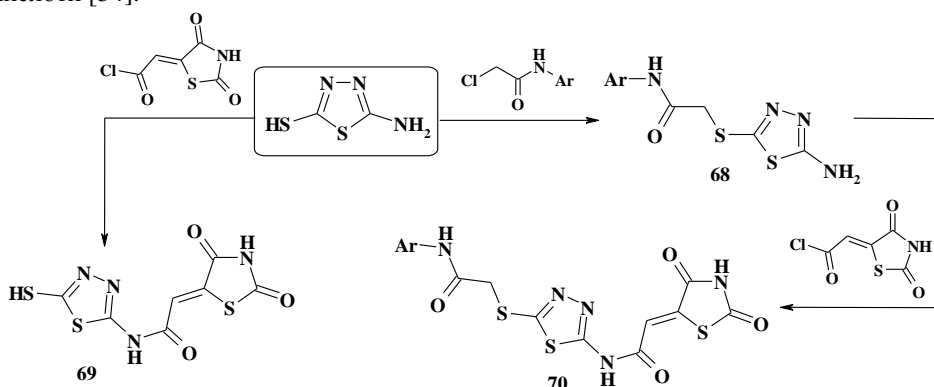
Циклізацією *N*-(тіадіазол-2-іл)заміщених 2-хлороацетамідів **60** під дією амонію тиоціанату в середовищі ацетону синтезовано групу 2-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)імінотіазолідин-4-онів **61**, які використано як метиленактивні сполуки в реакції Кньювеная з різноманітними арил(гетерил)карбальдегідами, ізатином або похідними коричневого альдегіду з утворенням серій відповідних 5-арил(гетерил)ліден- та 5-ізатин(3-фенілпропен)ліденпохідних **62–64**. Скринінг антитрипаносомної активності *in vitro* на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) допоміг ідентифікувати чотири високоактивні сполуки зі значеннями IC_{50} в межах 7,3–12,8 мкМ, що володіли суттєвим трипаноцидним ефектом [32].



Для синтезу структурних аналогів тіадіазолзаміщених 2-імінотіазолідин-4-онів, що вміщують просторово об'ємніший 1,3,4-тіадіазол-2-ілтіоацетамідний фрагмент у молекулах, Гаврилюк Д. Я. та співавтори провели синтез 2-[5-(4-оксотіазолідин-2-ілденаміно)-1,3,4-тіадіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-арилацетамідів **65**, які у взаємодії з похідними бензальдегіду або ізатину утворюють цільові сполуки **66** та **67** в умовах, аналогічних до одержання сполук **62–64** [33]. За результатами вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук ідентифіковано сполуку-хіт, яка з середніми значеннями ефективної концентрації GI_{50} в діапазоні 27,90–86,41 мкМ характеризується виразним цитостатичним ефектом без вираженої селективності впливу на окремі види онкологічних захворювань ($SI < 2$).

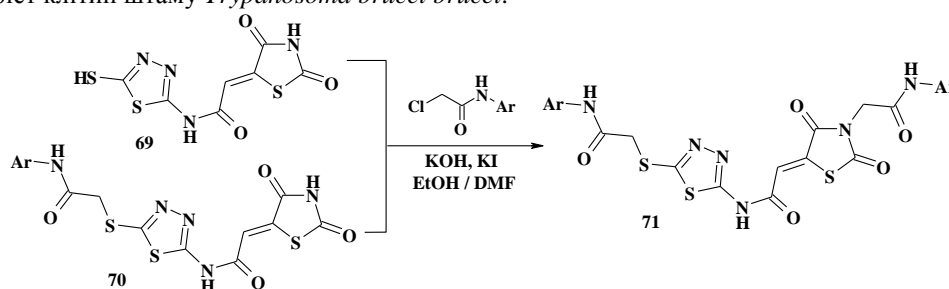


З метою пошуку потенційних протипухлинних та антитрипаносомних агентів проведено синтез групи *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів 2,4-діоксотіазолідин-5-ілденацетатної кислоти **69** та **70** унаслідок ацилювання 2-аміно-5-меркапто-1,3,4-тіадіазолу та його *S*-алкілпохідних **68** хлорангідридом зазначеної кислоти [34].

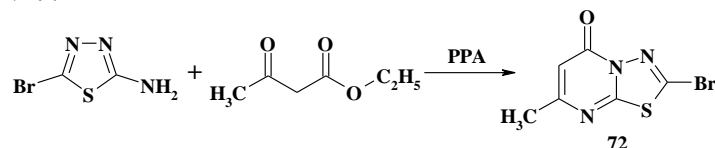


Синтезовані сполуки **69** та **70** модифіковано в реакціях алкілювання за *N3* положенням тіазолідинового циклу з *N*-арилхлороацетамідами з утворенням відповідних заміщених амідів 3,5-дикарбонових кислот тіазолідинового ряду **71** з 1,3,4-тіадіазольним фрагментом у молекулах [34]. Дослідження біологічної активності синтезованих 1,3,4-тіадіазолзаміщених (2,4-діоксотіазолідин-5-ілден)ацетамідів показали, що тестовані сполуки на фоні невисокої цитотоксичності

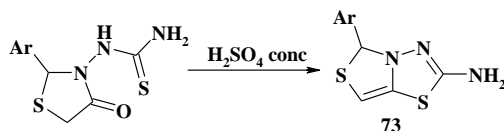
володіють селективним впливом на окремі лінії ракових клітин. Крім того, окремі з одержаних сполук характеризуються незначним інгібувальним впливом *in vitro* на ріст клітин штаму *Trypanosoma brucei brucei*.



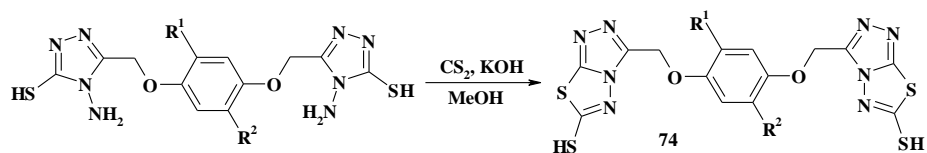
Методи одержання та перетворенням конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіадіазолу. Конденсацією вихідного 2-аміно-5-бromo-1,3,4-тіадіазолу в середовищі поліфосфорної кислоти (*polyphosphoric acid, PPA*) з покралпинним додаванням ацетооцтового ефіру протягом 25–30 хв Т. М. Salimov та співавтори одержали 2-бром-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тіадіазоло[3,2-а]піримідин **72**. Наявність атома Броду в положенні 2, який може легко заміщатись різними нуклеофільними замісниками, робить отриманий 1,3,4-тіадіазоло[3,2-а]піримідин-5-он **72** привабливим структурним блоком для створення на його основі різноманітних поліфункціональних похідних [35]. Результати дослідження антимікробної активності показали, що синтезований тіадіазолопіримідин **72** володіє широким спектром антимікробної активності стосовно ряду мікроорганізмів, включаючи *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli* з показниками МІС в діапазоні 0,62–2,5 мкг/мл.



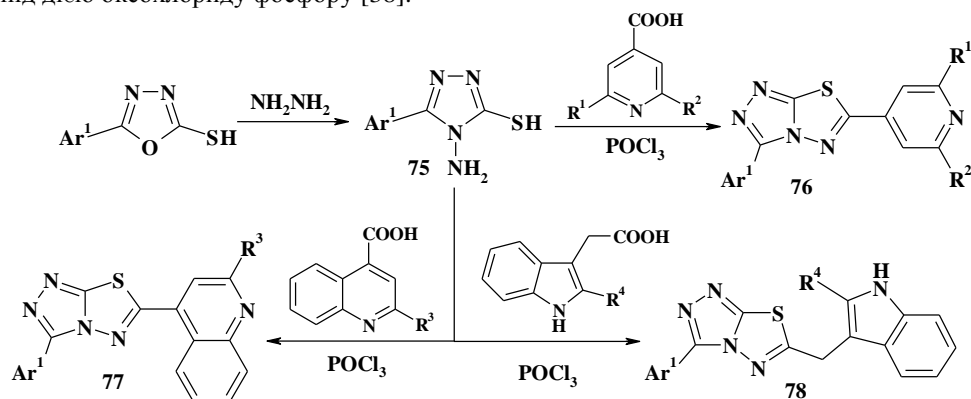
Унаслідок циклодегідратації вихідних *N*-(2-арил-4-оксотіазолідин-3-іл)тіосечовин під дією концентрованої сульфатної кислоти синтезовано відповідні 5-арилпохідні 2-амінотіазоло[4,3-*b*]-1,3,4-тіадіазолу **73** як потенційні бактерицидні агенти [36].



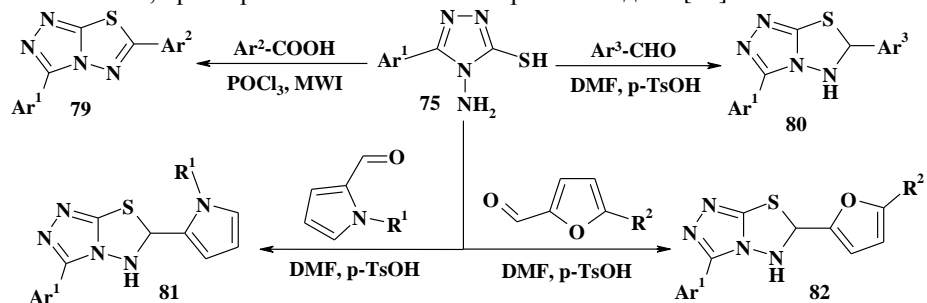
Взаємодією симетричних 1,4-біс-(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-ілметоксі)феніленів з дисульфідом карбону та гідроксидом калію в середовищі метанолу В. Shiwarama Holla та співавтори отримали відповідні біс-6-меркапто-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазоли **74**. Проведено скринінг протипухлинної активності синтезованих сполук на окремих клітинних лініях раку легень (NCI-H), молочної залози (MCF-7) та раку ЦНС (SF 268), за результатами якого ідентифіковано ряд перспективних антимітотичних агентів [37].



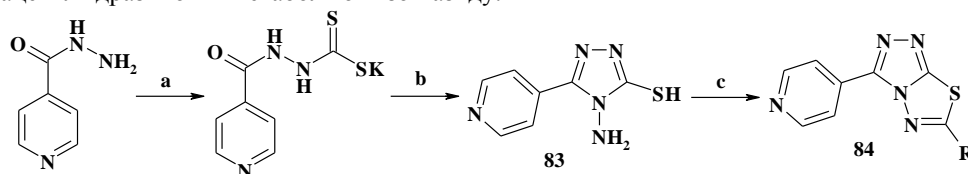
Ще одним напрямом розвитку тематики біциклічних похідних на основі тїадіазолу є синтез конденсованих систем, що поєднують 1,3,4-тїадіазольний цикл з 1,2,4-тріазольним фрагментом, які можна розглядати як циклічні аналоги двох важливих у фармакологічному плані компонентів – тіосемікарбазиду та бігуаніду. Реалізація такого підходу допомогла V. Mathew та співавторам одержати групу нових 3,6-дизаміщених похідних 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тїадіазолу з піридиновим **76**, хіноліновим **77** та індольним **78** фрагментами шляхом циклізації 3-арил(гетерил)-заміщених 4-амінотріазол-5-тіолів **75** з відповідними гетероциклічними кислотами під дією оксохлориду фосфору [38].



Аналогічні 3,6-діарилзаміщені похідні **79** одержано у взаємодії вихідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-5-тіолів **75** з ароматичними кислотами під впливом мікрохвильового випромінювання, що дало змогу значно скоротити час перебігу реакції. Крім того, проведено синтез 5,6-дигідроаналогів 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тїадіазолу (сполуки **80–82**) на основі реакції сполуки **75** з ароматичними альдегідами, похідними фурфуролу та пірол-2-карбальдегіду в присутності каталітичної кількості *para*-толуолсульфокислоти. Для похідних 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тїадіазолу **76–79** та їх 5,6-дигідроаналогів **80–82** проводили дослідження фармакологічної активності, за результатами якого виявлено перспективні сполуки з протизапальною, анальгетичною, протигрибковою та антибактеріальною дією [38].

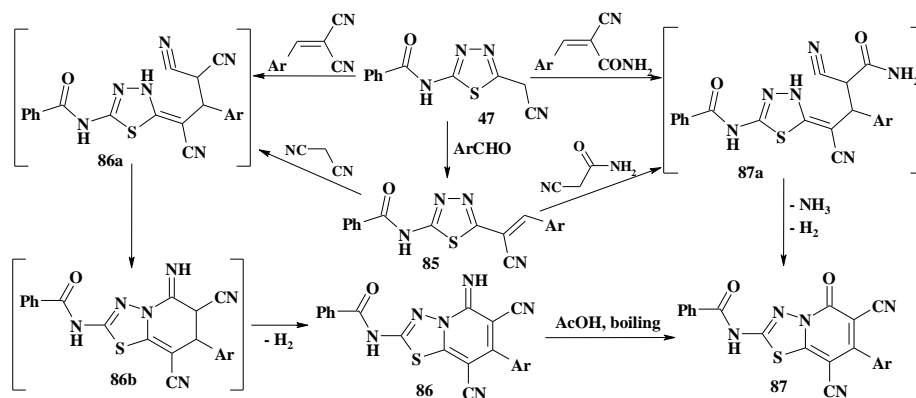


На основі ізоніазиду як вихідного реагенту проведено синтез 4-аміно-5-(піридил-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу **83**, який модифіковано в реакції циклоконденсації з різними карбоновими кислотами з утворенням похідних 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолу з піридиновим фрагментом **84** [39]. Серед синтезованих сполук максимальну протизапальну та анальгетичну активність зі значеннями відсотків інгібування ($86,32 \pm 1,09\%$ та $74,32 \pm 1,20\%$, відповідно) продемонстрував 6-(4-нітрофеніл)-3-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазол, що може бути аргументом на їх користь як безпечнішої альтернативи ізоніазиду для лікування запальних захворювань, болю та гепатотоксичності, викликані ацетилгідразином – метаболітом ізоніазиду.

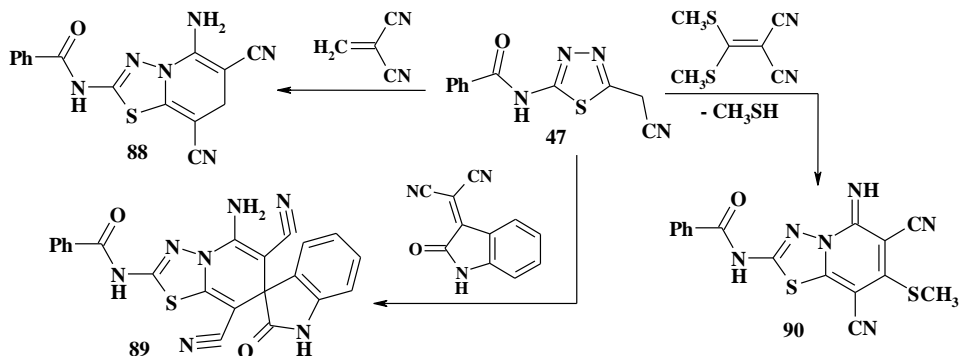


(a) CS_2 , KOH, EtOH, stirring, r.t.; (b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, reflux; (c) RCOOH, POCl_3 , reflux, 5h.

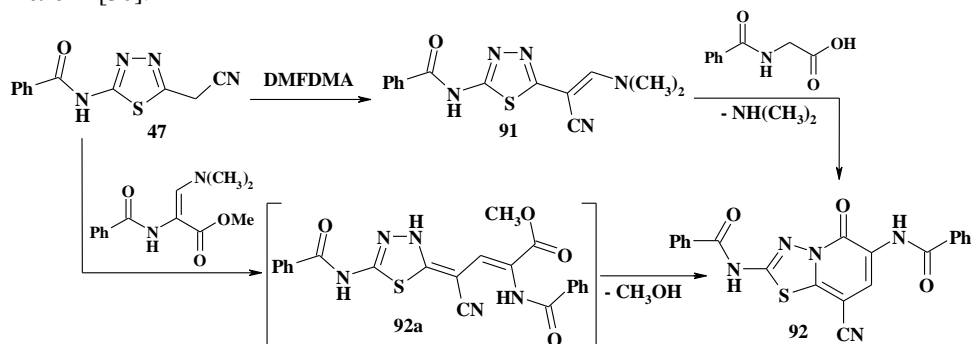
Наявність реакційноздатної метиленової групи в молекулі 2-ціанометил-5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолу **47** дала змогу *Elagamey A. A.* та співавторам у взаємодії з ариліденмалонітрилами в середовищі етанолу в присутності піперидину одержати групу 5-іміно-6,8-диціан-7-арил-5*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*]піридинів **86**. Синтез 5-оксоаналогів **87** проведено в аналогічних умовах під час використання 2-ціан-3-арилакриламідів як вихідних реагентів. В обидвох випадках простежується утворення проміжних аддуктів **86a** та **87a** як результат першочергового проходження реакції приєднання по Міхаелю [30].



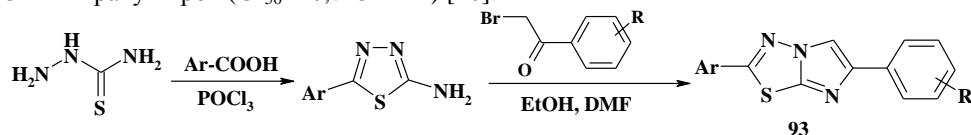
Продовженням розвитку цієї тематики став синтез 7-незаміщених 2-бензоїламіно-5-аміно-6,8-диціан-7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*]піридинів **88** та їх 7-спіро(індол-2-он)заміщених аналогів **89**, одержаних завдяки реакції вихідного 2-ціанометил-5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолу **47** з 2-метиліден- та 2-ізатиніліден-малонітрилом, відповідно. Крім того, взаємодією сполуки **47** з 2-[біс-(метилсульфаніл)метиле]малонітрилом отримано відповідні 5-іміно-7-метилсульфанілпохідні 1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*]піридину **90** [30].



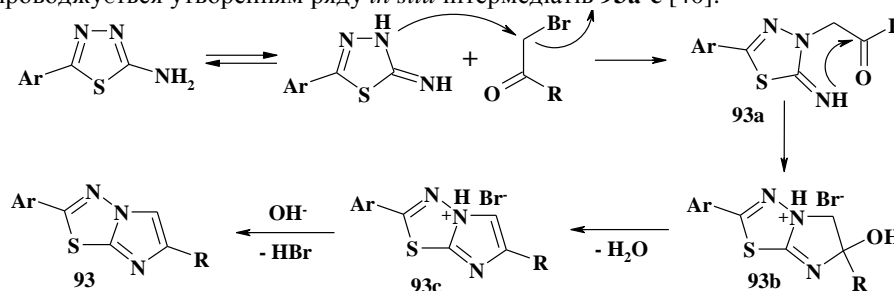
Крім того, у взаємодії 2-ціанометил-5-бензоїламіно-1,3,4-тіадіазолу **47** з диметилформаміддиметилацеталем (*DMFDMA*) в середовищі ксилолу одержано відповідний 3-(*N,N*-диметиламіно)пропіонітрил **91**. Останній реагує з *N*-бензоїлгліцином в середовищі льодяної ацетатної кислоти та ацетангідриду з утворенням 2,6-ди-(бензоїламіно)-8-ціан-5*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*]піридин-5-ону **92**, для якого автори також запропонували альтернативний метод синтезу – конденсацію сполуки **47** з метиловим естером α -бензоїламіно- β -(*N,N*-диметиламіно)пропенової кислоти [30].



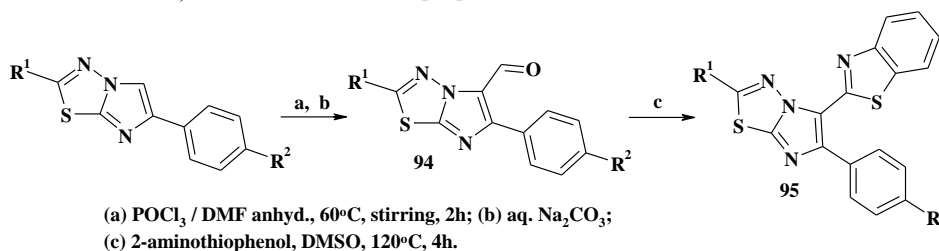
Під час нагрівання 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів з похідними α -бромоацетофенону в середовищі етанолу та ДМФА *M. N. Noolvi* та співавтори одержали ряд 2,6-діарилпохідних імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольної системи **93**. Для синтезованих сполук проводили дослідження протипухлинної активності на 60 лініях ракових клітин в концентрації 10^{-5}M згідно з методологією NCI (*National Cancer Institute, USA*). За результатами тестування найкращу дію серед усіх сполук продемонстрував 3-(2-(4-метоксифеніл)імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазол-6-іл)анілін, який на фоні загального значного антимітотичного ефекту вирізняється селективним впливом на лінії HOP-92 недрібноклітинного раку легень ($\text{GI}_{50} = 0,114 \text{ мкМ}$) та САКІ-1 раку нирок ($\text{GI}_{50} = 0,743 \text{ мкМ}$) [40].



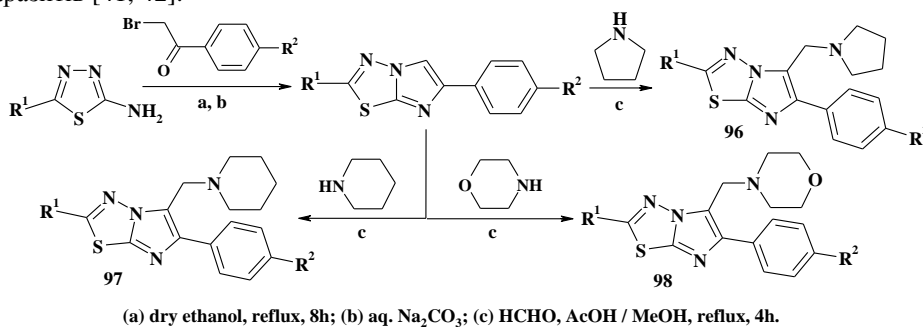
Загалом, взаємодія α -галогенкарбонільних сполук та 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів є можливою внаслідок прототропної аміно-імінної таутомерії останніх й супроводжується утворенням ряду *in situ* інтермедіатів **93a-c** [40]:



В умовах реакції формілювання за Вільсмайером-Хааком V. S. Hegde та співавтори одержали імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазол-5-карбальдегіди **94**, які у взаємодії з 2-амінотіофенолом у середовищі диметилсульфоксиду утворюють відповідні 5-(бензотіазол-2-іл)заміщені похідні **95** [41].

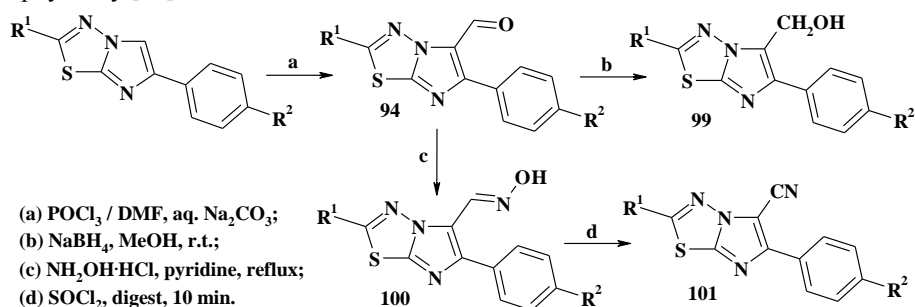


Унаслідок реакції Манніха 2,6-дизаміщених імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазолів з вторинними циклічними амінами (піролідин, піперидин, морфолін) та формальдегідом за наявності каталітичної кількості ацетатної кислоти в метанолі одержано 5-амінометиленипохідні **96–98**. За результатами скринінгу протитуберкульозної активності синтезованих похідних, проведеного на штамі *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv в концентрації 6,25 мкг/мл з використанням радіометричної системи ВАСТЕС 460, виявлено сполуки, що проявили суттєвий інгібуючий вплив (95–99 %) на ріст паразитів [41, 42].

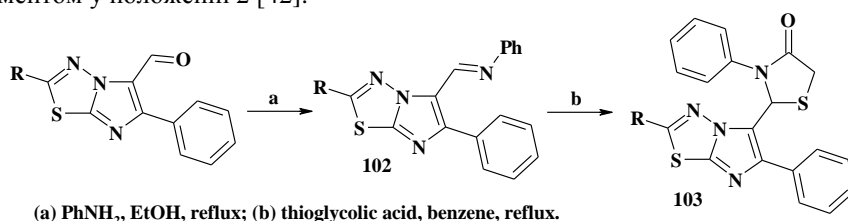


Відновленням 5-формілімідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазолів **94** дією боргідриду натрію в метанолі G. Kolavi та співавтори отримали похідні карбінолу **99**. Крім того, взаємодією альдегідів **94** з гідроксиламіном синтезовано оксими **100**, які під час нагрівання протягом 10 хв у середовищі тіонілхлориду утворюють з високими

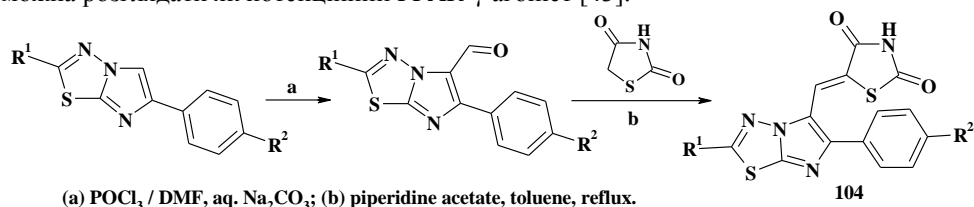
виходами нітрили **101**. Проведено вивчення протитуберкульозної та антибактеріальної активності на штаммах *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, *Escherichia coli* та *Bacillus cirrhosis* й протигрибкової дії стосовно *Aspergillus niger* та *Penicillium wortmanni*. За результатами дослідження ідентифіковано похідні імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазолзаміщених карбальдегідів **94** ($R^1 = 2$ -фурил, $R^2 = H$) та карбінолів **99** ($R^1 = 2$ -циклогексил, $R^2 = H$), які проявили суттєвий інгібуючий вплив на ріст мікобактерій туберкульозу [42].



Взаємодією вихідних імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазол-5-карбальдегідів з аніліном у середовищі етанолу в присутності декількох крапель ацетатної кислоти з високими виходами отримано основи Шиффа **102**. Останні в реакції з тiogліковою кислотою в бензолі утворюють 3-фенілтіазолідин-4-они **103** з імідазо[2,1-*b*]-1,3,4-тіадіазольним фрагментом у положенні 2 [42].



Синтез 5-іліденохідних з імідазо[2,1-*b*]тіадіазольним фрагментом у положенні 5 (сполуки **104**) проведено за реакцією 2,4-тіазолідиндіону з 6-арилімідазо[2,1-*b*]тіадіазол-5-карбальдегідами в середовищі толуолу в умовах основного каталізу. Вивчення гіпоглікемічної та гіполіпідемічної активності отриманих сполук проводили на щурах-самцях лінії *Wistar*. Для сполук, які продемонстрували найкращу активність, експериментально досліджували афінитет до PPAR γ -рецепторів (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). На основі отриманих результатів виявлено високоактивне похідне ($R^1 = 2$ -циклогексил, $R^2 = CH_3O$), що володіє значним рівнем гіпоглікемічної та гіполіпідемічної дії та яке можна розглядати як потенційний PPAR- γ агоніст [43].



Отже, різноплановість синтетичних підходів до одержання та хімічної модифікації гетерилзаміщених 1,3,4-тіадіазолів, їх широкий спектр фармакологічної активності та перспектива практичного застосування в медицині та фармації є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень зазначених сполук.

1. Haider S., Alam M. S., Hamid H. 1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 92. P. 156–177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.12.035>
2. Jain A. K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R. K. 1,3,4-Thiadiazole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities // *Chem. Biol. Drug. Des.* 2013. Vol. 81. P. 557–576. DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12125>
3. Pierro P., Bellone G. Bioactive compounds containing thiadiazole // *Curr. Bioact. Comp.* 2010. Vol. 6. P. 243–265. DOI: <https://doi.org/10.2174/157340710793237326>
4. Lee J., Lee S.-H., Seo H. J., Son E.-J., Lee S. H. et al. Novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors as potential antidiabetic agents: 1,3,4-Thiadiazolymethylphenyl glucoside congeners // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 2178–2194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.01.073>
5. Cressier D., Prouillac C., Hernandez P., Amourette C., Diserbo M. et al. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 5275–5284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.039>
6. Yusuf M., Khan R. A., Ahmed B. Syntheses and anti-depressant activity of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol imines and thiobenzyl derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 8029–8034. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.056>
7. Kumudha D., Reddy R. R., Kalavathi T. Synthesis and evaluation of some 1,3,4-thiadiazoles having substituted 1,2,4-triazole moiety for anticonvulsant and CNS depressant activity // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 3. Iss. 9. P. 728–740.
8. Zuo Y., Yang S.-G., Jiang L.-L., Hao G.-F., Wang Z.-F. et al. Quantitative structure-activity relationships of 1,3,4-thiadiazol-2(3H)ones and 1,3,4-oxadiazol-2(3H)ones as human protoporphyrinogen oxidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. P. 296–304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.079>
9. Tully W. R., Gardner C. R., Gillespie R. J., Westwood R. 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. No. 7. P. 2060–2067. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00111a021>
10. Jung K.-Y., Kim S.-K., Gao Z.-G., Gross A. S., Melman N. et al. Structure-activity relationships of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A₃ receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* 2004. Vol. 12. P. 613–623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.041>
11. Zhang Y.-B., Wang X.-L., Liu W., Yang Y.-S., Tang J.-F. et al. Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic azoles derivatives containing pyrazine moiety as potential telomerase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. P. 6356–6365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.08.059>
12. Rajak H., Agarawal A., Parmar P., Thakur B. S., Veerasamy R. et al. 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design

- and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 5735–5738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.08.022>
13. *Vergne F., Bernardelli P., Lorthiois E., Pham N., Proust E.* et al. Discovery of thiadiazoles as a novel structural class of potent and selective PDE7 inhibitors. Part 1: Design, synthesis and structure-activity relationship studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 4607–4613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.07.008>
 14. *Khan I., Ali S., Hamed S., Rama N. H., Hussain M. T., Wadood A.* et al. Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 5200–5207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.034>
 15. *Kashtoh H., Hussain S., Khan A., Saad S. M., Khan J. A. J.* et al. Oxadiazoles and thiadiazoles: Novel α -glucosidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22. P. 5454–5465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.032>
 16. *Boschelli D. H., Connor D. T., Bornemeier D. A., Dyer R. D., Kennedy J. A.* et al. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: *in vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities // *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36. Iss. 13. P. 1802–1810. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00065a002>
 17. *Foroumadi A., Kargar Z., Sakhteman A., Sharifzadeh Z., Feyzmohammadi R.* et al. Synthesis and antimycobacterial activity of some alkyl [5-(nitroaryl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]propionates // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 1164–1167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.087>
 18. *Abdel-Hamid M. K., Abdel-Hafez A. A., El-Koussi N. A., Mahfouz N. M., Innocenti A.* et al. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 6975–6984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.07.044>
 19. *Gobis K., Foks H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E.* Synthesis of 2-aminoaryl-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles in a thermal 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2005. Vol. 180. P. 2653–2666. DOI: <https://doi.org/10.1080/104265090930399>
 20. *Sasaki T., Yoshioka T.* Studies on heteroaromaticity. XIX. Direct 1,3-dipolar cycloaddition of hydroxamoyl chlorides with enamines // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1968. Vol. 41. P. 2212–2215. DOI: <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.2212>
 21. *Molina P., Tarraga A., Espinosa A.* Alkyl 2-methyldithiocarbazates in heterocyclic synthesis: Preparation of 2-alkylthio-1,3,4-thiadiazolium cations and 2-thioxo-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Synthesis.* 1988. Vol. 9. P. 690–693. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-1988-27672>
 22. *Kiryakov A. A., Sampson P., Seed A. J.* Synthesis of 2-alkoxy-substituted thiophenes, 1,3-thiazoles, and related *S*-heterocycles via Lawesson's reagent-mediated cyclization under microwave irradiation: Applications for liquid crystal synthesis // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. P. 7925–7929. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo016063x>
 23. *Liu L. G., Xu Y. F., Qian X. H., Huang Q. C.* Novel analogues of α -terthienyl, thienyl 1,3,4-thia(oxa)diazoles as potential photoactivated insecticides: Synthesis and bioactivity // *Chin. Chem. Lett.* 2004. Vol. 15. P. 7–10.
 24. *Kumar D., Kumar N. M., Chang K.-H., Shah K.* Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl)-1,3,4-thiadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 4664–4668. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.023>

25. *Kucukguzel S. G., Kucukguzel I., Tatar E., Rollas S., Sahin F.* et al. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. P. 893–901. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.038>
26. *Kus C., Ayhan-Kilcigil G., Ozbey S., Kaynak F. B., Kaya M., Coban T.* et al. Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 4294–4303. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.02.077
27. *Aly A. A., El-Sayed R.* Synthesis and biological activity of new 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Chem. Papers.* 2006. Vol. 60. No. 1. P. 56–60. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11696-006-0010-3>
28. *Tu G. G., Li S. H., Huang H. M., Li G., Xiong F.* et al. Novel aminopeptidase *N* inhibitors derived from 1,3,4-thiadiazole scaffold // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 6663–6668. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.05.081>
29. *Harish K. P., Mohana K. N., Mallesha L.* Synthesis of indazole substituted-1,3,4-thiadiazoles and their anticonvulsant activity // *Drug Invent. Today.* 2013. Vol. 5. P. 92–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dit.2013.06.002>
30. *Elagamey A. A., El-Taweel F. M. A., Abu El-Enein R. A. N.* New synthetic routes to 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2006. Vol. 181. P. 2155–2176. DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500600614519>
31. *Rawal R. K., Tripathi R., Katti S. B., Pannecouque C., De Clercq E.* Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 1725–1731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.12.003>
32. *Lelyukh M. I., Zimenkovsky B. S., Demchuk I. L., Grellier Philippe, Lesyk R. B.* Synthesis and antitrypanosomal activity investigation of novel 5-ylidene-2-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)iminothiazolidin-4-ones // *Pharmaceutical review.* 2017. No. 3 (43). P. 5–12. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.3.8037>
33. *Havrylyuk D. Ya., Lelyukh M. I., Grabous O. M., Lesyk R. B.* Synthesis and antitumor activity of non-condensed systems with 1,3,4-thiadiazole and 4-thiazolidinone fragments // *Current issues in pharmacy and medicine: Science and practice.* 2011. N 3 (XXIV). P. 15–18. (in Ukrainian).
34. *Lelyukh M. I., Havrylyuk D. Ya., Zimenkovsky B. S., Demchuk I. L., Lesyk R. B.* Synthesis of novel 1,3,4-oxa(thia)diazole substituted (2,4-dioxothiazolidine-5-ylidene)acetamides and evaluation of their biological activity // *Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy & Medical Standardization.* 2013. No. 3–4 (20–21). P. 106–112. (in Ukrainian).
35. *Salimov T. M., Kukaniev M. A., Sattorov I. T., Osimov D. M.* Synthesis and antimicrobial activity of 2-bromo-7-methyl-5-oxo-5*H*-1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidine // *Pharm. Chem. J.* 2005. Vol. 39. No. 6. P. 311–312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-005-0141-9>
36. *Tiwari N., Nizamuddin.* Synthesis of some 2-aryl-3-(2-imino-4-thiazolidinon-3-yl)-thiazolidin-4-ones, 2-aryl-3-(2-thiohydantoin-3-yl)-thiazolidin-4-ones and 2-amino-4-arylthiazolo-[4,3-*b*]-1,3,4-thiadiazoles as possible bactericides // *J. Indian Chem. Soc.* 1991. Vol. 68. P. 144–146.

37. *Holla B. S., Poojary K. N., Rao B. S., Shivananda M. K.* New bis-aminomercapto-triazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2002. Vol. 37. P. 511–517. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(02\)01358-2](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01358-2)
38. *Mathew V., Keshavayya J., Vaidja V. P., Giles D.* Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues // *Eur. J. Med. Chem.* 2006. Vol. 42. No. 6. P. 823–840. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.010>
39. *Gilani S. J., Khan S. A., Siddiqui N.* Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 4762–4765. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
40. *Noolvi M. N., Patel H. M., Kamboj S., Kaur A., Mann V.* 2,6-Disubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles: Search for anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 56. P. 56–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.012>
41. *Hegde V. S., Kolavi G. D., Lamani R. S., Khazi I. A. M.* Mannich bases and novel benzothiazole derivatives of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles and their biological evaluation // *J. Sulfur Chem.* 2006. Vol. 27. No. 6. P. 553–569. DOI: <https://doi.org/10.1080/17415990600987957>
42. *Kolavi G., Hegde V., Khazi I. A., Gadad P.* Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 3069–3080. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.12.020>
43. *Khazi M. I. A., Belavagi N. S., Kim K. R., Gong Y.-D., Khazi I. A. M.* Synthesis, hypoglycaemic, hypolipidemic and PPAR γ agonist activities of 5-(2-alkyl/aryl-6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-yl)methylene-1,3-thiazolidinediones // *Chem. Biol. Drug Des.* 2013. Vol. 82. P. 147–155. DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12140>

SYNTHETIC APPROACHES FOR OBTAINING OF HETERYL SUBSTITUTED 1,3,4-THIADIAZOLES AS A BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

M. Lelyukh¹, B. Zimenkovsky¹, I. Chaban¹, L. Shelepeten¹, V. Matychuk²

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine
e-mail: lelyukh.m@gmail.com;*

²*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: matychuk@mail.lviv.ua*

In this study, the systematization of literature data on methods of obtaining, possible directions of structural modification and pharmacological activity of heterocyclic systems based on 1,3,4-thiadiazole are presented. A number of thiadiazole-based compounds are currently on the market: acetazolamide and methazolamide are diuretics, acting through inhibition of carbonic anhydrase. Other thiadiazole containing drugs include cefazolin sodium and cefazedone belong to the first-generation cephalosporins. In addition, the thiadiazole substituted sulfonamides lucosir and globucid are approved as antimicrobial drugs while 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivative with 5-nitroimidazole

fragment megalol was used as antimicrobial and trypanocidal agent. Besides thiadiazole derivatives have been reported to display a diverse range of biological and pharmacological properties such as antimicrobial, anticonvulsant, analgesic and anti-inflammatory, antiviral, anticancer, antitubercular activities as well as Alzheimer's disease, carbonic anhydrase, HDAC (histone deacetylase) and PDE7 (phosphodiesterase) inhibitors, adenosine A₃ receptor antagonists. Compounds containing the thiadiazole ring, which acts as a bioisostere of pyrimidine, can interfere with the normal metabolism of nucleic acids. Thiadiazoles are also bioisosteres of oxadiazole, oxazole and benzene, and substitution of these heterocycles with a thiadiazole typically leads to analogues with improved activities because the sulfur atom imparts improved liposolubility. Such significant and versatile activity of thiadiazole derivatives makes it possible to consider the presented nucleus as pharmacologically significant, which emphasizes its importance and universality in medical chemistry. In this review, we discuss the efforts to identify new promising compounds based on aryl/heteryl substituted non-condensed thiadiazoles highlighting the main approaches for the conjugation (hybridization) of heterocycles, derivatization and their pharmacological profile.

Keywords: synthesis, 1,3,4-thiadiazoles, chemical modification, biological activity.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2017

Прийнята до друку 11.04.2018