



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

Синтез нових неконденсованих похідних 4-тіазолідинону з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у молекулах та їх протипухлинна активність

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідинони, 1,3,4-оксадіазоли, протипухлинна активність.

Ключевые слова: синтез, 4-тиазолидиноны, 1,3,4-оксадиазолы, противоопухолевая активность.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles, antitumor activity.

Здійснено синтез 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамідів, використаних у якості алкілюючих реагентів у реакціях з 2,4-тіазолідиндіоном і калійними солями його 5-ариліденопохідних. Структуру синтезованих сполук підтверджено методом ПМР спектроскопії. Проведено скринінг протипухлинної активності отриманих сполук.

Синтезовані 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-ил)-ацетамиды, которые использованы в качестве алкилирующих реагентов в реакциях с 2,4-тиазолидиндионом и калийными солями его 5-арилденпроизводных. Структура синтезированных соединений подтверждена методом ПМР спектроскопии. Проведен скрининг противоопухолевой активности полученных веществ.

2-chloro-*N*-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-acetamides have been synthesized and utilized as alkylating agents in reactions with potassium salts of thiazolidine-2,4-dione and its 5-arylidene derivatives. Structure of synthesized compounds was confirmed by ¹H NMR spectra. An antitumor activity screening of synthesized compounds was carried out.

У результаті системних досліджень у галузі хімії та фармакології гетерилзаміщених похідних 1,3,4-оксадіазолу ідентифіковано сполуки з протизапальною [1,2], протимікробною [3], протипухлинною [4,5], протитуберкульозною [6] активностями. Водночас, поєднання в одній молекулі ядра оксадіазолу з 4-тіазолідиновим фрагментом, особливо враховуючи широкий фармакологічний потенціал останніх, є одним з перспективних напрямків пошуку нових біологічно активних сполук. Так, для неконденсованих похідних 1,3,4-оксадіазолу з тіазолідиновим або спорідненими, зокрема тіазольним, фрагментами характерними є протитуберкульозна [7,9], протизапальна [8], протимікробна [9,10] та противірусна [10] дії.

Мета роботи

Синтез нових 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамідів і неконденсованих похідних 2,4-тіазолідиндіону з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом в 3 положенні базового гетероциклу як потенційних протипухлинних агентів.

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснено з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру і склад ключових синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом і спектроскопією ПМР. Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно до міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [11–14].

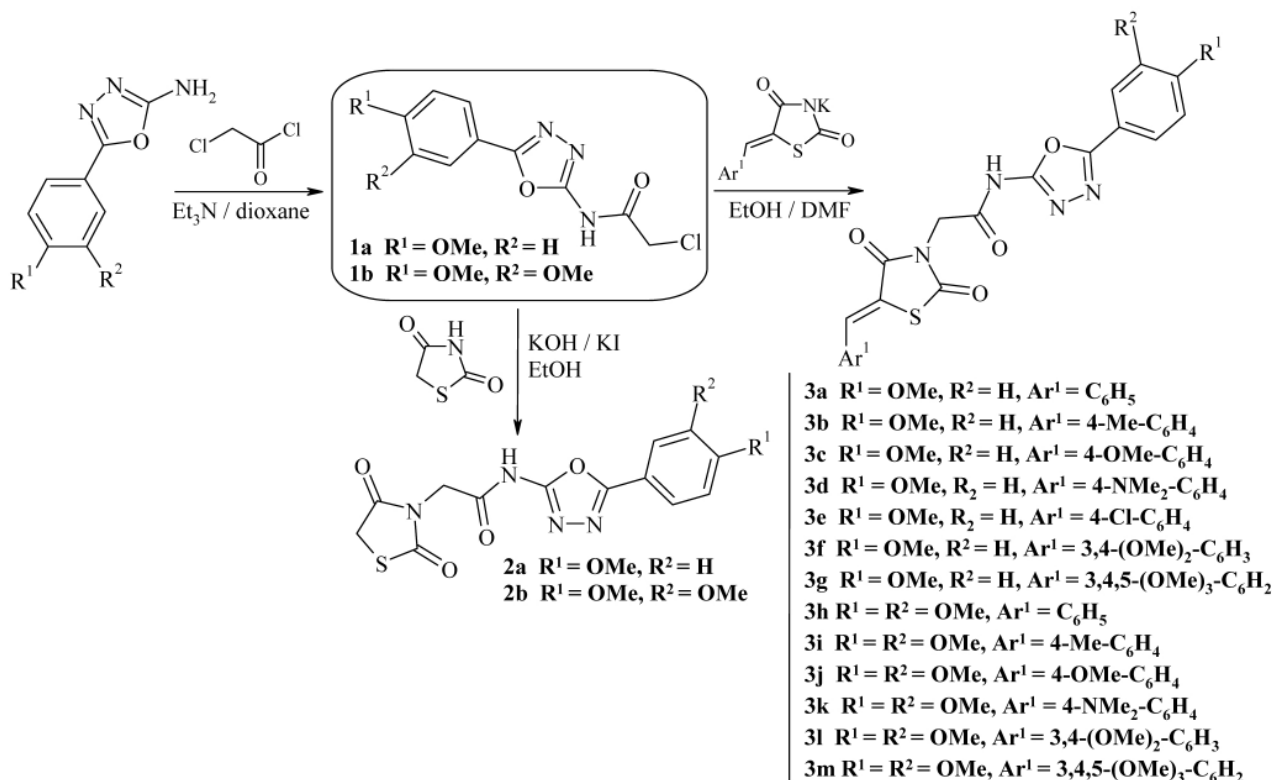
Результати та їх обговорення

Вихідним реагентом для синтетичних досліджень об-

рано 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазоли [15], що в реакції ацилювання з хлорацетилхлоридом утворюють відповідні 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетаміди **1a-1b**. Синтезовані сполуки **1a-1b** використано в якості алкілюючих реагентів у реакціях з калійною сіллю 2,4-тіазолідиндіону, отриманою *in situ*, з утворенням відповідних 5-незаміщених 2,4-тіазолідиндіонів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у 3 положенні (сполуки **2a-2b**). Спрямований синтез 3-заміщених 5-арилідено-2,4-тіазолідиндіонів (**3a-3m**) обґрунтований встановленим фактом впливу будови замісника в 5 положенні тіазолідинового циклу на прояв протипухлинної активності [16,17]. Отже, при алкілюванні калійних солей 5-арилідено-2,4-тіазолідиндіонів отримано відповідні похідні **3a-3m**.

Структуру синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР протони метильної та метоксильної груп утворюють синглети при ~2,36–3,02 та ~3,82 м.ч. відповідно. Метиленова група в положенні 5 тіазолідинового циклу (**2a**) утворює синглет при 4,33 м.ч. Сигнал 2 протонів метиленової групи CH₂CO проявляється у вигляді синглету при ~4,60–4,65 м.ч. Необхідно зазначити, що метиліденовий протон 5-ариліденопохідних (**3a-3m**) утворює синглет при 7,85–8,00 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію 5-ариліденового фрагмента. Сигнал протону амідної групи резонує широким синглетом у ділянці слабого магнітного поля (~12,26–12,40 м.ч.).

Для синтезованих сполук **2a**, **3b-3f**, **3h-3l** вивчали протипухлинну активність *in vitro* (табл. 1) на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють майже весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС), при дії речовини в



концентрації 10⁻⁵ моль/л. Кількісним показником ефекту був відсоток росту клітин ліній (GP, %) раку у порівнянні з контролем. За результатами прескринінгу тестовані сполуки виявили неоднозначну протипухлинну активність з середніми значеннями GP у межах 67,20–110,44%. Так, сполуки **3d**, **3f**, **3j** і **3k** на фоні загальної незначної активності в концентрації 10⁻⁵ М характеризуються селективністю дії на окремі лінії раку нирок CAKI-1 (**3d**, GP = 15,46%; **3k**, GP = 37,30%; **3j**, GP = 44,21%), UO-31 (**3f**, GP = 66,67%; **3k**, GP = 65,40%), раку кишечника HCT-15 (**3j**, GP = 58,15%; **3k**, GP = 62,73%), раку яєчників NCI/ADR-RES (**3d**, GP = 24,53%), раку ЦНС SF-295 (**3d**, GP = 13,78%) та недрібноклітинного раку легень NCI-H460 (**3d**, GP = 26,13%). Слід відзначити, що активність синтезованих сполук залежить від будови замісника в 5 положенні 4-тіазолідинового фрагменту, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [16,17]. Введення більшості ариліденових замісників не сприяло значному підсиленню активності на фоні сполуки **2a**, проте наявність 4-диметиламінофенілметиліденового фрагмента призвело до появи цитостатичного ефекту в концентрації 10⁻⁵ М на 14 з 58 пухлинних ліній. Порівнюючи результати прескринінгу сполук **3d** та **3k**, варто зазначити, що заміна 4-метоксифенільного залишку на 3,4-диметоксифенільний у положенні 5 оксадіазольного циклу зумовлює зниження цитостатичного ефекту (табл. 1).

За результатами прескринінгу сполуку **3d** обрано для ґрунтового *in vitro* скринінгу, що полягав у вивченні

активності речовини у 5 концентраціях при 10-кратному розведенні. При аналізі результатів ґрунтового *in vitro* скринінгу встановлено, що тестована сполука на 55 з 59 досліджуваних ліній пригнічує на 50% ріст пухлинних клітин у концентрації менше 10⁻⁴ М (GI₅₀ < 100 μM) та створює повне інгібування росту пухлинних клітин у концентрації менше 10⁻⁴ М (TGI < 100 μM) на 8 з 59 досліджуваних ліній.

Для визначення селективності дії сполуки **3d** на окремі види захворювань розраховано індекс селективності (SI) як відношення середнього значення показника активності (MID GI₅₀ = 10,27 μM) для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Величину індексу селективності між 3 і 6 трактують як помірну селективність, значення SI > 6 свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту.

Параметри активності сполуки **3d** наведено в таблиці 2.

Варто відзначити, що за результатами ґрунтового *in vitro* скринінгу встановлено високу протимітотичну активність сполуки **3d** на всі види ракових захворювань з середніми значеннями ефективної концентрації (GI₅₀) 3,71–18,86 μM без вираженої селективності впливу на окремі види онкологічних захворювань (SI < 3,0).

Експериментальна частина. Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваням (±0,3%).

Таблиця 1

Протипухлинна активність синтезованих сполук (результати прескринінгу)

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин	Мітотична активність, GP %
2a	103,56	74,37 ÷ 116,38	CAKI-1 (рак нирок) UO-31 (рак нирок) A498 (рак нирок)	98,70 84,78 74,37
3b	104,13	85,97 ÷ 124,46	HL-60(TB) (лейкемія) A498 (рак нирок) UO-31 (рак нирок)	85,97 86,50 86,30
3c	107,06	84,34 ÷ 123,26	UO-31 (рак нирок)	84,34
3d	67,20	13,78 ÷ 110,44	SF-295 (рак ЦНС) CAKI-1 (рак нирок) UO-31 (рак нирок) NCI/ADR-RES (рак яєчників) HCT-116 (рак кишечника) HCT-15 (рак кишечника) NCI-H460 (рак легень) SR (лейкемія) MOLT-4 (лейкемія) K-562 (лейкемія) CCRF-CEM (лейкемія)	13,78 15,46 30,37 24,53 41,35 39,66 26,13 49,63 45,71 32,51 39,47
3e	101,86	76,85 ÷ 123,75	UO-31 (рак нирок) MOLT-4 (лейкемія) K-562 (лейкемія) HL-60(TB) (лейкемія) SR (лейкемія)	79,68 76,85 79,84 80,90 81,66
3f	101,83	66,67 ÷ 129,14	UO-31 (рак нирок) CAKI-1 (рак нирок)	66,67 68,49
3h	108,01	88,13 ÷ 127,68	T-47D (рак молочної залози) CAKI-1 (рак нирок) UO-31 (рак нирок) SF-539 (рак ЦНС)	91,50 93,07 88,13 93,08
3i	110,44	67,23 ÷ 132,83	CAKI-1 (рак нирок) HCT-15 (рак кишечника)	67,23 80,52
3j	101,29	44,21 ÷ 128,60	UO-31 (рак нирок) CAKI-1 (рак нирок) NCI/ADR-RES (рак яєчників) HCT-15 (рак кишечника)	70,35 44,21 74,18 58,15
3k	98,58	37,30 ÷ 119,55	UO-31 (рак нирок) CAKI-1 (рак нирок) HCT-15 (рак кишечника)	65,40 37,30 62,73
3l	104,87	85,35 ÷ 122,49	UO-31 (рак нирок) CAKI-1 (рак нирок) SNB-75 (рак ЦНС) HCT-15 (рак кишечника)	85,35 87,93 86,60 86,96

Загальна методика синтезу 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамідів (**1a-1b**). До суспензії 0,025 моль відповідного 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу в 40 мл безводного діоксану додають еквімолярну кількість триетиламіну та повільно при постійному перемішуванні прикачують хлорацетилхлорид (0,025 моль). Вміст колби нагрівають під зворотним холодильником до повного розчинення, після чого кип'яють ще 15–20 хв. Реакційну суміш повністю охолоджують і виливають на воду. Продукт реакції відфільтровують, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти.

2-Хлоро-*N*-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**1a**). Вихід 90%. Т.топл. 180–182°C.

2-Хлоро-*N*-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**1b**). Вихід 87%. Т.топл. 191–193°C.

Загальна методика синтезу 2-(2,4-діоксотіазолідин-3-іл)-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамідів (**2a-2b**). В круглодонну колбу поміщують 0,01 моль 2,4-тіазолідиндіону, розчиняють його в 10 мл етанолу при нагріванні і додають попередньо отриманий розчин 0,01 моль КОН в 5 мл етанолу. До утвореної калійної солі 2,4-тіазолідиндіону додають 0,011 моль відповідного 2-хлоро-*N*-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетаміду, декілька кристалів калію йодиду і кип'яють під зворотним холодильником протягом 3–4 год. Після повного охолодження реакційної суміші осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти.

2-(2,4-Діоксотіазолідин-3-іл)-*N*-(5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамід (**2a**). Вихід 67%. Т.топл.

Протипухлинна активність сполуки 3д
(результати ґрунтового *in vitro* скринінгу, GI₅₀ ≤ 18 μM)

Вид раку MID GI ₅₀ / SI	Лінії клітин раку	GI ₅₀ , μM	Вид раку MID GI ₅₀ / SI	Лінії клітин раку	GI ₅₀ , μM
Лейкемія (Leucemia) 3,71 / 2,77	CCRF-CEM	2,75	Меланома (Melanoma) 15,96 / 0,64	LOX IMVI	3,27
	HL-60(TB)	3,40		M14	2,02
	K-562	3,13		MDA-MB-435	5,79
	MOLT-4	3,86		SK-MEL-2	4,92
	RPMI-8226	5,42		SK-MEL-28	3,08
Недрібно-клітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer) 6,02 / 1,71	A549/ATCC	4,00		SK-MEL-5	5,48
	EKVX	3,92		UACC-62	3,15
	HOP-62	5,77		IGROV1	6,73
	HOP-92	10,20		OVCAR-3	6,08
	NCI-H226	9,93		OVCAR-4	5,95
	NCI-H23	9,38	OVCAR-8	4,13	
	NCI-H322M	4,12	NCI/ADR-RES	1,94	
	NCI-H460	3,55	SK-OV-3	1,80	
Рак кишечника (Colon cancer) 18,86 / 0,54	NCI-H522	3,29	Рак нирок (Renal Cancer) 4,73 / 2,17	786-0	4,69
	HCC-2998	8,63		A498	5,41
	HCT-116	4,36		ACHN	4,60
	HCT-15	3,31		CAKI-1	2,27
	HT29	6,05		RXF 393	7,75
	KM12	4,85		SN12C	5,35
	SW-620	4,82		TK-10	4,32
Рак ЦНС (CNS Cancer) 5,99 / 1,71	SF-268	4,14		UO-31	3,43
	SF-295	3,13		MCF7	5,27
	SF-539	6,25		Рак молочної залози (Breast Cancer) 8,04 / 1,28	MDA-MB-231/ATCC
	SNB-19	5,70	HS 578T		16,10
	SNB-75	13,2	BT-549		5,01
	U251	3,54	T-47D		8,80
	Рак простати (Prostate Cancer) 7,37 / 1,39			MDA-MB-468	7,76
			PC-3	5,71	
			DU-145	9,02	

221–223°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,82с (3H, OCH₃), 4,33с (2H, CH₂CO), 4,46с (2H, CH₂CO), 7,12д (2H, J = 8,5 Гц, аром.), 7,83д (2H, J = 8,5 Гц, аром.), 12,26шс (1H, NH).

2-(2,4-Діоксотіазолідин-3-іл)-N-(5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамід (2b). Вихід 71%. Т.топл. 195–197°C.

Загальна методика синтезу 2-(5-ариліден-2,4-діоксотіазолідин-3-іл)-N-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетамідів (3a-3t). В круглодонну колбу місткістю 100 мл поміщають еквівалентні кількості (по 0,0025 моль) калійної солі 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіону та відповідного 2-хлоро-N-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-ацетаміду, додають декілька кристалів калію йодиду, 5 мл ДМФА безводного та 5 мл етанолу і кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3–4 год. Після повного охолодження реакційну суміш виливають на воду, продукт реакції відфільтровують, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2).

2-[5-Бензиліден-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (3a). Вихід 68%. Т.топл. 242–244°C.

2-[5-(4-Метилбензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (3b). Вихід 72%. Т.топл. 247–249°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,36с (3H, CH₃), 3,82с (3H, OCH₃), 4,64с (2H, CH₂CO), 7,12д

(2H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,37д (2H, J = 7,3 Гц, аром.), 7,55д (2H, J = 7,3 Гц, аром.), 7,84д (2H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,96с (1H, CH), 12,40шс (1H, NH).

2-[5-(4-Метоксибензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (3c). Вихід 78%. Т.топл. 233–235°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,82с (6H, 2*OCH₃), 4,64с (2H, CH₂CO), 7,12д (4H, аром.), 7,63д (2H, J = 8,4 Гц, аром.), 7,84д (2H, J = 8,5 Гц, аром.), 7,95с (1H, CH), 12,40шс (1H, NH).

2-[5-(4-Диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (3d). Вихід 78%. Т.топл. 253–255°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,02с (6H, N(CH₃)₂), 3,82с (3H, OCH₃), 4,60с (2H, CH₂CO), 6,82д (2H, J = 8,6 Гц, аром.), 7,12д (2H, J = 8,5 Гц, аром.), 7,48д (2H, J = 8,5 Гц, аром.), 7,84-7,85м (3H, CH, аром.), NH – дейтерообмін.

2-[5-(4-Хлорбензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (3e). Вихід 76%. Т.топл. 268–270°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,82с (3H, OCH₃), 4,65с (2H, CH₂CO), 7,12д (2H, J = 8,6 Гц, аром.), 7,62д (2H, J = 8,5 Гц, аром.), 7,68д (2H, J = 8,4 Гц, аром.), 7,84д (2H, J = 8,6 Гц, аром.), 8,00с (1H, CH), 12,41шс (1H, NH).

2-[5-(3,4-Диметоксибензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-

3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3f**). Вихід 74%. Т.топл. 205–207°C. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,82с (9H, 3*OCH₃), 4,64с (2H, CH₂CO), 7,10-7,15м (3H, аром.), 7,24с (2H, аром.), 7,83д (2H, J=7,8 Гц, аром.), 7,93с (1H, CH), 12,38шс (1H, NH).

2-[5-(3,4,5-Триметоксибензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3g**). Вихід 71%. Т.топл. 251–253°C.

2-[5-Бензиліден-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3h**). Вихід 73%. Т.топл. 247–249°C.

2-[5-(4-Метилбензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3i**). Вихід 72%. Т.топл. 240–242°C.

2-[5-(4-Метоксибензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3j**). Вихід 74%. Т.топл. 238–240°C.

2-[5-(4-Диметиламінобензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3k**). Вихід 74%. Т.топл. 237–239°C.

2-[5-(3,4-Диметоксибензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3l**). Вихід 78%. Т.топл. 243–245°C.

2-[5-(3,4,5-Триметоксибензиліден)-2,4-діоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(3,4-диметоксибеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]-ацетамід (**3m**). Вихід 78%. Т.топл. 216–218°C.

Висновки

У результаті синтетичних досліджень отримано неконденсовані 5-незаміщені 2,4-тіазолідиндіони з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом у 3 положенні та ряд їх 5-ариліденпохідних, що є потенційними протираковими агентами.

Результати прескринінгу протипухлинної активності дозволили ідентифікувати «сполуку-хіт», що характеризується високим протимітотичним ефектом без вираженої селективності дії на окремі види ракових захворювань.

Список літератури

- Synthesis of substituted acridinyl pyrazoline derivatives and their evaluation for anti-inflammatory activity / T. Chandra, N. Garg, S. Lata [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 1772–1776.
- Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some condensed [4-(3,4-dimethylphenyl)-1(2H)-oxo-phthalazin-2-yl]acetic acid hydrazide / M. S. M. Abd alla, M. I. Hegab, N. A. Abo Taleb [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 1267–1277.
- Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities / H. Bayrak, A. Demirbas, N. Demirbas [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 4362–4366.
- An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents / D. Kumar, S. Sundaree, E. O. Johnson [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 4492–4494.
- Synthesis of some novel 3,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and anticancer activity on EAC animal model / S. Dash, B. A. Kumar, J. Singh [et al.] // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20. – P. 1206–1213.
- Synthesis and antimycobacterial activity of 4-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridines / G. Navarrete-Vasquez, G. M. Molina-Salinas, Z.V. Duarte-Fajardo [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 5502–5508.
- Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure – anti-mycobacterial activities / F. Macaev, G. Rusu, S. Pogrebnoi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – P. 4842–4850.
- Kumar A. Synthesis and anti-inflammatory activity of newer quinazolin-4-one derivatives / A. Kumar, C.S. Rajput // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 83–90.
- Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents / G.V. Suresh Kumar, Y. Rajendraprasad, B.P. Mallikarjuna [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 2063–2074.
- Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones / A.A. El-Emam, O.A. Al-Deeb, M. Al-Omar [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 5107–5113.
- Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // Drug Development Research. – 1995. – Vol. 34. – P. 91–109.
- Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A. Scudiero, P.A. Monks [et al.] // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589–601.
- Grever M.R. The national cancer institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol. 19, №6. – P. 622–638.
- Shoemaker R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // Nature Reviews Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
- Rajak H. Synthesis and local anesthetic activity of some novel N-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides / H. Rajak, M.D. Kharya, P. Mishra // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2008. – Vol. 341. – P. 247–261.
- Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
- Lesyk R. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8, №16. – P. 1547–1578.

Відомості про авторів:

Лелюх М.І., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛМНУ ім. Данила Галицького.
Гаврилук Д.Я., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ЛМНУ ім. Данила Галицького.
Зіменковський Б.С., д. фарм. н., зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ректор ЛМНУ ім. Данила Галицького.
Лесик Р.Б., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, декан фармацевтичного факультету ЛМНУ ім. Данила Галицького.

Адреса для листування:

Лелюх Мар'ян Іванович. 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69, каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛМНУ ім. Данила Галицького. E-mail: lelyukh.m@gmail.com

Надійшла в редакцію 27.02.2012 р.