



Синтез і дослідження антитрипаносомної активності 5-алкіл-2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*]тіадіазольним фрагментом у молекулах

М. І. Лелюх^{id A,D,E}, І. Г. Чабан^{id B,E,F}, А. А. Савченко^{id C,D,E}, О. Й. Комариця^{id B,C,E}, Т. І. Чабан^{id A,C,F}

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – здійснити синтез 5-алкілзаміщених 2-гідразоно-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах і дослідити антитрипаносомну активність синтезованих сполук.

Матеріали і методи. Здійснили органічний синтез, спектроскопію ЯМР, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Результати. Зручним та ефективним методом формування 4-тіазолідинового циклу є реакція [2+3]-циклоконденсації *S,N*-бі-нуклеофілів із різними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$. Дотримуючись наведеної концепції, одержали ряд цільових 5-алкілзаміщених 2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах 6а–е і 7а–б шляхом взаємодії *N*'-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів 5а–с з α -галогенкарбоновими (монохлорацетатною, 2-бромпропіонатною, 2-бромобутанонатною) кислотами або α -бромо- γ -бутиролактоном у середовищі ацетатної кислоти та за наявності ацетату натрію. Структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом і спектроскопією ПМР.

Висновки. Результати скринінгу антитрипаносомної активності *in vitro* синтезованих сполук на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) дали змогу ідентифікувати дві високоактивні сполуки – 6с і 7б, які зі значеннями $IC_{50} = 3,7$ та $3,2$ мкМ відповідно мали суттєвий трипаноцидний ефект.

Ключові слова: 2-гідразоно-4-тіазолідинони, 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазоли, гетероциклізація, спектральні характеристики, антитрипаносомна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 284-290

Synthesis and antitrypanosomal activity investigation of 5-alkyl-2-methylidenhydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiadiazole fragment in the molecules

M. I. Lelyukh, I. H. Chaban, A. A. Savchenko, O. Y. Komarytsya, T. I. Chaban

The aim of work: to synthesize 5-alkyl-substituted 2-hydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole fragment in the molecules and to study the antitrypanosomal activity of the synthesized compounds.

Materials and methods. Organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, and pharmacological screening were performed.

Results. A convenient and effective method for the formation of a 4-thiazolidinone ring is the [2+3]-cyclocondensation reaction of *S,N*-binucleophiles with different equivalents of the dielectrophilic synthon $[C_2]^{2+}$. Following the above concept, we obtained a series of targeted 5-alkyl-substituted 2-methylidenhydrazono-4-thiazolidinones with a 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole fragment in molecules 6a–e and 7a–b by the interaction of *N*'-(6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-5-ylmethylidene)-thiosemicarbazones 5a–c with α -halocarboxylic (monochloroacetic, 2-bromopropionic, 2-bromobutanoic) acids or α -bromo- γ -butyrolactone in acetic acid and the presence of sodium acetate. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and NMR spectroscopy.

Conclusions. The results of *in vitro* screening of antitrypanosomal activity against *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) allowed us to identify two highly active compounds 6c and 7b, which exhibited essential trypanocidal effect with IC_{50} values of $3.7 \mu M$ and $3.2 \mu M$, respectively.

Keywords: 2-hydrazono-4-thiazolidinones, 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles, heterocyclization reaction, spectral data, antitrypanosomal activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):284-290

ARTICLE INFO



UDC 547.789'39;792:615.279.015.11
DOI: 10.14739/2409-2932.2025.3.339291

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):284-290

Keywords: 2-hydrazono-4-thiazolidinones, 6-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazoles, heterocyclization reaction, spectral data, antitrypanosomal activity.

Received: 28.07.2025 // Revised: 17.09.2025 // Accepted: 23.09.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](#)

Одним із перспективних напрямів дослідження 4-тіазолідинонів є пошук потенційних протипаразитарних [1,2], зокрема антитрипаносомних [3,4,5], агентів. Встановлено, що 5-ариліден-4-тіазолідинони мають інгібувальний ефект щодо *Trypanosoma brucei* – доліхол-фосфатазманнозсинтетази (DPMS) [6], а високоактивні 4-тіазолідинонгідразони визначають як біоізостери арил-ідентіосемікарбазонів, що належать до відомого класу антипротозойних агентів [7,8]. З іншого боку, науковий інтерес у галузі медичної хімії викликає біциклічна система, утворена тіадіазольним циклом, який анельований з імідазольним, – імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол. Встановлено, що похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу мають широкий спектр біологічної активності, зокрема протипухлинної [9,10], протитуберкульозної [11,12], антимікробної [13,14], протигрибкової [15] та протизапальної [16].

Тому спрямований пошук нових антитрипаносомних засобів серед неконденсованих систем із тіазолідиновим і фармакологічно перспективним імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом є актуальним та обґрунтованим.

Мета роботи

Здійснити синтез нових 5-алкілзаміщених 2-гідрозоно-4-тіазолідинонів з 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах і дослідити антитрипаносомну активність синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Синтетична частина роботи полягала у використанні 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів, одержаних за відомою методикою [17], в реакціях формілювання та гетероциклізації. Синтетичні дослідження здійснили, застосовувавши реактиви компаній Merck (Дармштадт, Німеччина) і Sigma-Aldrich (Міссурі, США). Спектри ПМР знято на приладі Varian Gemini 400, використали DMSO-*d*₆ як розчинник і тетраметилсилан (TMC) як внутрішній стандарт. Температури плавлення визначали на поляризаційному мікроскопі NAGEMA-K8, що споряджений нагрівальним столиком Voetius, за допомогою цифрового термометра Ama-digit ad 14th при швидкості нагрівання 4 °C/хв. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену та Сульфору відповідають обрахованим (±0,3 %).

Антитрипаносомну активність сполук вивчено в лабораторії UMR7245 CNRS «Molecule de Communication et Adaptation des Microorganismes» Національного музею історії природи під керівництвом професора Філіпа Грел'є (Philippe Grellier). *In vitro* дослідження здійснили на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) і полягали у визначенні інгібувальної концентрації IC₅₀ сполук на штамах TBG [18]. Експеримент виконано на 96-лункових мікропластинах із культуральним середовищем HMI9 і штамом паразита в концентрації 10⁻⁵ клітин/мл при дії досліджуваних сполук у фіксованих концентраціях – 50 мкг/мл, 10 мкг/мл та 1 мкг/мл.

Як негативний контроль взято лунки з розчином ДМСО, середовищем і клітинами паразитів. Як препарати порівняння використано пентамідин і ніфуртимокс. Пластини інкубували при 37 °C в атмосфері 5 % CO₂ протягом 24 год із наступним додаванням 20 мкл барвника *Alamar Blue*. Після 4-годинного інкубування вимірювали флуоресценцію на приладі Microplate fluorescence reader FL600. Відсотки росту паразитів визначено за рівнем флуоресценції барвника *Alamar Blue*, а IC₅₀ – за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації сполук.

Результати

Шляхом взаємодії вихідного 2-аміно-5-етил-1,3,4-тіадіазолу **1** (рис. 1) з α-бромоацетофеноном або його пара-заміщеними похідними з оптимальними виходами одержано відповідні 2-етилзаміщені 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазоли **3a–c**.

Формілювання сполук **3a–c** в умовах реакції Вільсмаєра–Хаака дало змогу одержати відповідні 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегіди **4a–c**. Надалі конденсація 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегідів **4a–c** із тіосемікарбазидом у середовищі ацетатної кислоти призводить до утворення відповідних *N*¹-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазони **5a–c** як проміжних реагентів для наступних синтетичних досліджень.

Надалі модифікація 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолзаміщених *N*¹-метилідентіосемікарбазонів **5a–c** шляхом взаємодії з α-галогенкарбоновими (монохлорацетатною, 2-бромопропіонатною, 2-бромобутанатною) кислотами в середовищі ацетатної кислоти і за наявності ацетату натрію (рис. 2) дала змогу одержати ряд цільових 5-алкілзаміщених 2-метиліденгідрозоно-4-тіазолідинону з 6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах **6a–f**. Натомість взаємодія сполук **5a–b** з α-бромо-γ-бутиролактоном за аналогічних умов призводить до утворення 5-(β-ацетоксіетил)-2-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)гідрозоно-4-тіазолідинонів **7a–b**.

Антитрипаносомну активність для 11 синтезованих сполук (**5a–c**, **6a–f** і **7a–b**) вивчено на штамах *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG). У результаті дослідження встановлено відсотки інгібування росту паразитів за рівнем флуоресценції *Alamar Blue* порівняно з контролем для тестованих сполук у кожній із концентрацій, що дослідили (50 мкг/мл, 10 мкг/мл та 1 мкг/мл). Для сполук, що характеризувалися значною трипаносидною активністю у концентрації 10 мкг/мл (>40–50 % інгібування росту), обчислювали значення IC₅₀ (табл. 1) за дозозалежною кривою відсоткового росту паразитів від концентрації досліджуваних сполук.

Як референтні препарати обрано пентамідин і ніфуртимокс, який клінічно застосовують у комбінації з ефлорнітином для лікування африканського трипаносомозу людини [19].

1

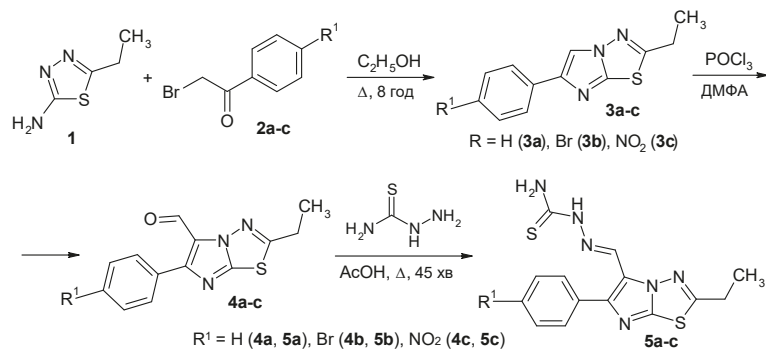


Рис. 1. Формілювання 2-етилзаміщених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів та наступна конденсація утворених карбальдегідів із тіосемікарбазидом.

2

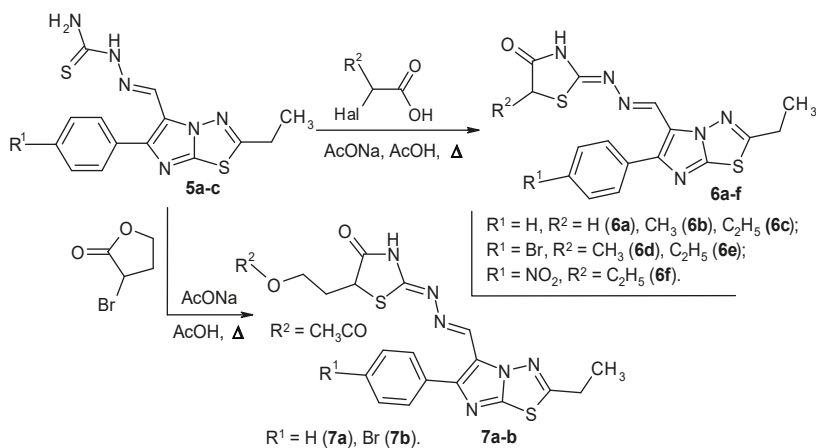


Рис. 2. Модифікація *N'*-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазонів у реакції з α-галогенкарбоновими кислотами або α-бромо-γ-бутиролактоном.

Таблиця 1. Антитрипаносомна активність синтезованих 5-алкілзаміщених 2-гідразоно-4-тіазолідинонів на штамі *Trypanosoma brucei gambiense*

Сполука	R ¹	R ²	IC ₅₀		IC ₅₀	
			мкг/мл	SD	мкМ	SD
5a	H	—	6,9	0,2	20,9	0,6
5b	Br	—	>10	—	>24,4	—
5c	NO ₂	—	>10	—	>26,6	—
6a	H	H	6,7	0,8	18,0	2,3
6b	H	CH ₃	>10	—	>26	—
6c	H	C ₂ H ₅	1,5	0,1	3,7	0,1
6d	Br	CH ₃	4,4	0,6	9,5	1,3
6e	Br	C ₂ H ₅	6,6	0,7	13,8	1,4
6f	NO ₂	C ₂ H ₅	>10	—	>22,5	—
7a	H	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂	5,4	0,9	11,8	2,0
7b	Br	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂	1,7	0,1	3,2	0,1
Pent	—	—	—	—	0,0015	0,0007
Nif	—	—	—	—	4,6	0,725

Pent: пентамідин; **Nif:** ніфуртимокс.

Обговорення

Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР, характеристики яких наведено в експериментальній частині. У спектрах ПМР 6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3a–c** характерною є наявність синглету в діапазоні 8,62–8,83 м. ч., який відповідає протону в положенні 5 імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу, що разом із відсутністю сигналів NH₂-групи вихідних амінопохідних достовірно підтверджує проходження реакції циклізації та утворення цільових сполук.

Особливістю спектральної картини для 5-формілпохідних **4a–c**, що дає змогу достовірно трактувати успішне проходження реакції формілювання, є відсутність сигналу C5-H протону та наявність синглету при 9,96–10,04 м. ч., що відповідає альдегідній групі –CHO.

Протони метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу у спектрах ПМР 5-незаміщеного похідного **6a** утворюють синглет при $\delta \sim 3,91$ м. ч. Метильна група у спектрах ПМР 5-метил-2-гідразонотіазолідин-4-онів **6b** та **6d** утворює трипротонний дублет у діапазоні $\delta \sim 1,53$ – $1,54$ м. ч., натомість етильний груп в положенні 5 тіазолідинового циклу у спектрах ПМР сполук **6c** та **5e** відповідає трипротонний триплет при $\delta \sim 0,97$ – $0,99$ м. ч. і два мультиплети в діапазоні $\delta \sim 1,77$ – $2,06$ м. ч.

Етильна група в положенні 2 імідазо[2,1-*b*]тіадіазольного циклу на спектрах ПМР синтезованих сполук **6a–f** і **7a–b** характеризується триплетом при $\delta \sim 1,38$ – $1,40$ м. ч. (CH_2CH_3) та кватетом в області $\delta \sim 3,13$ – $3,15$ м. ч. (CH_2CH_3).

β -Ацетоксietiльний фрагмент на спектрі ПМР сполук **7a** і **7b** резонує трипротонним синглетом при $\delta \sim 2,01$ – $2,02$ м. ч., утвореного протонами ацетильної групи CH_3CO , та чотирьома мультиплетами з інтегральною інтенсивністю в один протон для кожного в діапазоні 2,10–2,39 м. ч. (OCH_2CH_2) та $\delta \sim 4,11$ – $4,28$ м. ч. (OCH_2CH_2).

У результаті вивчення антитрипаносомної активності встановлено, що 2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинони з 6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольним фрагментом у молекулах і 5-алкілпохідні мають хорошу антитрипаносомну активність із діапазоном значень $\text{IC}_{50} = 3,2 \div 13,8$ мкМ, крім сполук **6b** і **6f**, що взагалі не мали інгібувального впливу на ріст паразитів ($\text{IC}_{50} > 22,5$ – $26,0$ мкМ). Зазначимо, що найкращу антитрипаносомну активність мали 5-етил-2-метиліденгідразоно-4-тіазолідинон **6c** ($\text{IC}_{50} = 3,7$ мкМ) і 5-(β -ацетоксietiл)заміщений аналог **7b** ($\text{IC}_{50} = 3,2$ мкМ), і цей показник зіставний з одним із референс-препаратів – ніфуртимоксом ($\text{IC}_{50} = 4,6$ мкМ). Відповідно, враховуючи невисоку активність (**5a**, $\text{IC}_{50} = 20,9$ мкМ) або її повну відсутність (**5b,c**, $\text{IC}_{50} > 24,4$ – $26,6$ мкМ) у проміжних *N*¹-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів, здійснили хімічну модифікацію з утворенням 4-тіазолідинового циклу, що є перспективною та доцільною.

Експериментальна хімічна частина. Спектри ПМР виміряно на приладі Varian VXR-400, розчинник – DMSO-*d*₆, стандарт – тетраметилсилан. Елементний аналіз на вміст азоту та сірки відповідають обрахованому ($\pm 0,3$ %).

Загальна методика синтезу 2-етилзаміщених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів (3a–c). Суміш еквімолярних кількостей 2-аміно-5-етил-1,3,4-тіадіазолу **1** та відповідного α -бромоацетофенону (по 0,02 моль) кип'ятять у 100 мл етанолу під зворотним холодильником протягом 8 год. Надлишок розчинника відганяють при зниженому тиску, а осад гідроброміду відфільтровують, суспендують у воді та додають водний розчин натрію гідрокарбонату до виділення вільної основи. Утворений осад продукту реакції відфільтровують, тричі промивають водою, висушують і перекристалізують з етанолу або ацетонітрилу.

2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол (3a). Вихід 75 %. Т. пл. 143–144 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,34т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,07кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 7,28т (1H, *J* = 7.3 Hz, аром), 7,41т (2H, *J* = 7.3 Hz, аром), 7,87д (2H, *J* = 7.2 Hz, аром), 8,62с (1H, 5-H). Знайдено, %: N – 18.48, S – 14.21. C₁₂H₁₁N₃S. Обраховано, %: N – 18.32, S – 13.98.

2-Етил-6-(4-бромофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол (3b). Вихід 77 %. Т. пл. 228–229 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,35т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,11кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 7,67д (2H, *J* = 8.6 Hz, аром), 7,91д (2H, *J* = 8.6 Hz, аром), 8,68с (1H, 5-H). Знайдено, %: N – 13.89, S – 10.67. C₁₂H₁₀BrN₃S. Обраховано, %: N – 13.63, S – 10.40.

2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол (3c). Вихід 80 %. Т. пл. 193–194 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,35т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,08кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 8,07д (2H, *J* = 8.9 Hz, аром), 8,24д (2H, *J* = 8.9 Hz, аром), 8,83с (1H, 5-H). Знайдено, %: N – 20.70, S – 11.95. C₁₂H₁₀N₄O₂S. Обраховано, %: N – 20.43, S – 11.69.

Загальна методика синтезу 2-етилзаміщених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегідів (4a–c). Реагент Вільсмаєра–Хаака отримують додаванням фосфору оксохлориду (3 мл) до абсолютного диметилформаміду (20 мл) за температури 0 °С, перемішуючи протягом 5–10 хв. До приготованого реактиву додають 0,01 моль відповідного 2-етил-6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **3a**, **3b** або **3c** і перемішують спочатку при 0 °С протягом 30 хв, потім – 2 год за кімнатної температури, наступні 2 год – за температури 60 °С. Після цього до реакційної суміші додають розчин натрію гідрокарбонату, нагрівають до 90 °С і перемішують ще протягом 2 год, потім охолоджують і заливають водою. Продукт реакції екстрагують хлороформом (тричі по 30 мл), отримані екстракти об'єднують, промивають водою та висушують над безводним сульфатом натрію. Розчинник відганяють під вакуумом, отриманий сухий залишок перекристалізують із суміші толуол – петролейний ефір (1:2).

2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегід (4a). Вихід 92 %. Т. пл. 100–101 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,37т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 3,16кв (2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3), 7,51–7,53м (3H, аром), 7,93–7,96м (2H, аром), 9,96с (1H, CHO). Знайдено, %: N – 16.57, S – 12.68. C₁₃H₁₁N₃OS. Обраховано, %: N – 16.33, S – 12.46.

2-Етил-6-(4-бромофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегід (4b). Вихід 88 %. Т. пл. 127–128 °С. ЯМР ¹H, δ , м. ч.: 1,37т (3H, *J* = 7.5 Hz, CH_2CH_3),

3,16кв (2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 7,71д (2H, $J = 8.4$ Hz, аром), 7,93д (2H, $J = 8.4$ Hz, аром), 9,99с (1H, CHO). Знайдено, %: N – 12.76, S – 9.81. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{OS}$. Обраховано, %: N – 12.50, S – 9.54.

*2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегід (4с).* Вихід 91 %. Т. пл. 174–175 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,37т (3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 3,16кв (2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 8,23–8,27м (4H, аром), 10,04с (1H, CHO). Знайдено, %: N – 18.79, S – 10.87. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обраховано, %: N – 18.53, S – 10.61.

Загальна методика синтезу N1-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)тіосемікарбазонів (5а–с). Суміш еквімолярних кількостей (по 0,01 моль) тіосемікарбазиду та відповідного 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-карбальдегіду **4а**, **4б** або **4с** у 15 мл ацетатної кислоти нагрівають під зворотним холодильником протягом 45 хв. Після повного охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують, промивають послідовно ацетатною кислотою, водою та етанолом, перекристалізують з ацетатної кислоти.

*N1-(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазон (5а).* Вихід 83 %. Т. пл. 239–240 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,35т (3H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 3,13кв (2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 7,18шс (1H, NH₂), 7,42т (1H, $J = 7.2$ Hz, аром), 7,49т (2H, $J = 7.2$ Hz, аром), 7,71д (2H, $J = 7.4$ Hz, аром), 8,40шс (1H, NH₂), 8,46с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,57с (1H, NH). Знайдено, %: N – 25.68, S – 18.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 25.43, S – 19.41.

*N1-(2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазон (5б).* Вихід 81 %. Т. пл. 216–217 °С. Знайдено, %: N – 20.80, S – 15.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 20.53, S – 15.67.

*N1-(2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-тіосемікарбазон (5с).* Вихід 82 %. Т. пл. 248–249 °С. Знайдено, %: N – 26.39, S – 17.34. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 26.12, S – 17.08.

Загальна методика синтезу 2-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)гідразоно-4-тіазолідинонів та їх 5-алкілпохідних (6а–ф). У круглодонну колбу поміщають 0,001 моль відповідного N1-метилідентіосемікарбазону **5а**, **5б** або **5с**, 0,0011 моль монохлорацетатної, 2-бромпропіонатної або 2-бромбутаноатної кислоти та 0,001 моль безводного ацетату натрію, додають 10 мл ацетатної кислоти та кип'яють під зворотним холодильником протягом 2,5 год. Осад, який утворився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають послідовно ацетатною кислотою, водою та етанолом, перекристалізують із суміші ДМФА – ацетатна кислота (1:2).

*2-[(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-тіазолідин-4-он (6а).* Вихід 77 %. Т. пл. 257–258 °С. Вихід 77 %. Т. топл. 257–258 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,39т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 3,14кв (2H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 3,91с (2H, 5-CH₂, тіаз), 7,41т (1H, $J = 7.3$ Hz, аром), 7,49т (2H, $J = 7.4$ Hz, аром), 7,98д (2H, $J = 7.3$ Hz, аром), 8,60с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,03с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 22.93, S – 17.57. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 22.69, S – 17.31.

*2-[(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-метилтіазолідин-4-он (6б).* Вихід 75 %. Т. пл. 272–273 °С. 1,40т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,53д (3H, $J = 7.2$ Hz, 5-CH₃, тіаз), 3,14кв (2H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,23кв (1H, $J = 7.3$ Hz, 5-CH, тіаз), 7,42т (1H, $J = 7.3$ Hz, аром), 7,50т (2H, $J = 7.7$ Hz, аром), 7,98д (2H, $J = 7.5$ Hz, аром), 8,61с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,94с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 22.08, S – 16.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 21.86, S – 16.68.

*2-[(2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-етилтіазолідин-4-он (6с).* Вихід 78 %. Т. пл. 256–257 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,98т (3H, $J = 7.3$ Hz, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 1,40т (3H, $J = 7.5$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,77–1,87м, 1,96–2,05м (2H, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 3,14кв (2H, $J = 7.5$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,25дд (1H, $J = 3.5$ Hz, 4.4 Hz, 5-CH, тіаз), 7,42т (1H, $J = 7.3$ Hz, аром), 7,49т (2H, $J = 7.6$ Hz, аром), 7,98д (2H, $J = 7.1$ Hz, аром), 8,61с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,95шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 21.36, S – 16.34. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 21.09, S – 16.09.

*2-[(2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-метилтіазолідин-4-он (6д).* Вихід 77 %. Т. пл. 299–300 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,39т (3H, $J = 7.3$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,54д (3H, $J = 7.1$ Hz, 5-CH₃, тіаз), 3,13кв (2H, $J = 7.3$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,22кв (1H, $J = 7.3$ Hz, 5-CH, тіаз), 7,65д (2H, $J = 8.3$ Hz, аром), 8,04д (2H, $J = 8.3$ Hz, аром), 8,63с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,84шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 18.41, S – 14.07. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 18.14, S – 13.84.

*2-[(2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-етилтіазолідин-4-он (6е).* Вихід 79 %. Т. пл. 287–288 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,97т (3H, $J = 7.3$ Hz, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 1,38т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,78–1,86м, 1,98–2,04м (2H, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 3,13кв (2H, $J = 7.5$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,26дд (1H, $J = 3.4$ Hz, 4.3 Hz, 5-CH, тіаз), 7,66д (2H, $J = 8.5$ Hz, 4-Br- C_6H_4), 8,02д (2H, $J = 8.5$ Hz, 4-Br- C_6H_4), 8,62с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,03шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 17.86, S – 13.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{OS}_2$. Обраховано, %: N – 17.60, S – 13.43.

*2-[(2-Етил-6-(4-нітрофеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-етилтіазолідин-4-он (6ф).* Вихід 78 %. Т. пл. 218–219 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,99т (3H, $J = 7.3$ Hz, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 1,39т (3H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 1,80–1,87м, 1,99–2,06м (2H, 5- CH_2CH_3 , тіаз), 3,15кв (2H, $J = 7.4$ Hz, 2- CH_2CH_3 , тіадіаз), 4,29дд (1H, $J = 3.4$ Hz, 4.4 Hz, 5-CH, тіаз), 8,29д (2H, $J = 8.7$ Hz, 4-NO₂- C_6H_4), 8,39д (2H, $J = 8.7$ Hz, 4-NO₂- C_6H_4), 8,69с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,07с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 22.38, S – 14.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$. Обраховано, %: N – 22.11, S – 14.46.

Загальна методика синтезу 5-(β -ацетоксіетил)-2-(6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)гідразоно-4-тіазолідинонів (7а–б). У круглодонну колбу поміщають 0,001 моль відповідного N1-метилідентіосемікарбазону **5а** або **5б**, 0,0011 моль α -бromo- γ -бутиролактону та

0,001 моль безводного ацетату натрію, додають 10 мл ацетатної кислоти та кип'яють під зворотним холодильником протягом 2,5 год. Осад, який утворився після охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають послідовно ацетатною кислотою, водою та етанолом, перекристалізують із суміші ДМФА – ацетатна кислота (1:2).

2-[2-Етил-6-фенілімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-(β-ацетилоксиетил)тіазолідин-4-он (**7a**). Вихід 76 %. Т. пл. 186–187 °С. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,39т (3H, *J* = 7.4 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 2,01с (3H, CH₃CO), 2,10–2,16м, 2,31–2,36м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 3,14кв (2H, *J* = 7.4 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 4,11–4,17м, 4,21–4,25м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 4,30дд (1H, *J* = 3.2, 4.6 Hz, 5-H, тіаз), 7,41т (1H, *J* = 7.4 Hz, аром), 7,50т (2H, *J* = 7.6 Hz, аром), 7,99д (2H, *J* = 7.7 Hz, аром), 8,60с (1H, 5-CH=, імідаз), 12,06шс (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 18.67, S – 14.31. C₂₀H₂₀N₆O₃S₂. Обраховано, %: N – 18.41, S – 14.05.

2-[2-Етил-6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно]-5-(β-ацетилоксиетил)тіазолідин-4-он (**7b**). Вихід 76 %. Т. пл. 254–255 °С. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,40т (3H, *J* = 7.1 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 2,02с (3H, CH₃CO), 2,12–2,21м, 2,34–2,39м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 3,13кв (2H, *J* = 7.3 Hz, 2-CH₂CH₃, тіадіаз), 4,14–4,19м, 4,24–4,28м (2H, 5-АсОСН₂CH₂, тіаз), 4,32т (1H, *J* = 5.5 Hz, 5-H, тіаз), 7,66д (2H, *J* = 8.4 Hz, 4-Br-C₆H₄), 8,04д (2H, *J* = 8.1 Hz, 4-Br-C₆H₄), 8,64с (1H, 5-CH=, імідаз), 11,94с (1H, NH, тіаз). Знайдено, %: N – 15.93, S – 12.24. C₂₀H₁₉BrN₆O₃S₂. Обраховано, %: N – 15.70, S – 11.98.

Висновки

1. У результаті формілювання в умовах реакції Вільсмаєра-Хаака 2-етилзаміснених 6-арилімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів одержано відповідні 5-формілопохідні, що в реакції з тіосемікарбазидом у середовищі ацетатної кислоти модифіковано у відповідні *N*¹-метилідентіосемікарбазони.

2. При взаємодії імідазо[2,1-*b*]тіадіазолзаміснених метилідентіосемікарбазонів з α-галогенкарбоновими (моноклорацетатною, 2-бромпропіонатною, 2-бромбутиратною) кислотами або α-бром-γ-бутиролактоном у середовищі оцтової кислоти синтезовано серії нових 2-(6-арилімідазо[2,1-*b*]тіадіазол-5-ілметиліден)-гідразоно-4-тіазолідинонів та їх 5-алкілопохідних.

3. У результаті дослідження антитрипаносомної активності ідентифіковано дві високоактивні сполуки – **6c** та **7b**, які в мікромолярних концентраціях зі значеннями IC₅₀ = 3,7 мкМ та 3,2 мкМ відповідно мали суттєвий трипаностатичний ефект щодо штаму *Trypanosoma brucei gambiense*.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Подяки

Автори висловлюють подяку професору Філіпу Грейльє (Philippe Grellier) і співробітникам наукової групи «Адаптація найпростіших до їхнього середовища» Національного музею природничої історії за *in vitro* тестування протипаразитарної активності синтезованих сполук. Також автори щиро вдячні Збройним силам України за можливість здійснювати дослідження та редакції наукового журналу за можливість публікувати їхні результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Лелюх М. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8123-0988

Чабан І. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5146-5655

Савченко А. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 2, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5809-8686

Комариця О. Й., канд. мед. наук, доцент каф. хірургічної та ортопедичної стоматології, факультет післядипломної освіти, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0009-0002-9185-1304

Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біоорганічної, фізколоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0618-275X

Information about the authors:

Lelyukh M. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Chaban I. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine. Savchenko A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 2, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Komarytsya O. Y., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical and Orthopedic Dentistry, Faculty of Postgraduate Education, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Ukraine.



Мар'ян Лелюх (Maryan Lelyukh)
lelyukh.m@gmail.com

References

1. Rocha-Roa C, Molina D, Cardona N. A Perspective on Thiazolidinone Scaffold Development as a New Therapeutic Strategy for Toxoplasmosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:360. doi: 10.3389/fcimb.2018.00360
2. Mech D, Kurowska A, Trotsko N. The Bioactivity of Thiazolidin-4-Ones: A Short Review of the Most Recent Studies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11533. doi: 10.3390/ijms222111533
3. Moreira DR, Leite AC, Cardoso MV, Srivastava RM, Hernandez MZ, Rabello MM, et al. Structural design, synthesis and structure-activity relationships of thiazolidinones with enhanced anti-*Trypanosoma*

- cruzi activity. *ChemMedChem*. 2014;9(1):177-88. doi: [10.1002/cmdc.201300354](https://doi.org/10.1002/cmdc.201300354)
4. de Oliveira Filho GB, de Oliveira Cardoso MV, Espíndola JW, Ferreira LF, de Simone CA, Ferreira RS, et al. Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of 4-thiazolidinones against *Trypanosoma cruzi*. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(23):7478-86. doi: [10.1016/j.bmc.2015.10.048](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.10.048)
 5. Yang B, Si H, Zhai H. QSAR studies on the IC₅₀ of a class of thiazolidinone/thiazolidine based hybrids as antitrypanosomal agents. *Lett Drug Des Discov*. 2021;18(4):406-15. doi: [10.2174/1570180817999201102200015](https://doi.org/10.2174/1570180817999201102200015)
 6. Smith TK, Young BL, Denton H, Hughes DL, Wagner GK. First small molecular inhibitors of *T. brucei* dolicholphosphate mannose synthase (DPMS), a validated drug target in African sleeping sickness. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(6):1749-52. doi: [10.1016/j.bmcl.2009.01.083](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.083)
 7. Fujii N, Mallari JP, Hansell EJ, Mackey Z, Doyle P, Zhou YM, et al. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;15(1):121-3. doi: [10.1016/j.bmcl.2004.10.023](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.023)
 8. Greenbaum DC, Mackey Z, Hansell E, Doyle P, Gut J, Caffrey CR, et al. Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. *J Med Chem*. 2004;47(12):3212-9. doi: [10.1021/jm030549j](https://doi.org/10.1021/jm030549j)
 9. Kumar S, Gopalakrishnan V, Hegde M, Rana V, Dhepe SS, Ramareddy SA, et al. Synthesis and antiproliferative activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(19):4682-8. doi: [10.1016/j.bmcl.2014.08.032](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.08.032)
 10. Avarru SP, Noolvi MN, More UA, Chakraborty S, Dash A, Aminabhavi TM, et al. Synthesis and anticancer activity of thiadiazole containing thiourea, benzothiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole scaffolds. *Med Chem*. 2021;17(7):750-65. doi: [10.2174/1573406416666200519085626](https://doi.org/10.2174/1573406416666200519085626)
 11. Palkar MB, Noolvi MN, Maddi VS, Ghatole M, Nargund LG. Synthesis, spectral studies and biological evaluation of a novel series of 2-substituted-5,6-diarylsubstituted imidazo(2,1-*b*)-1,3,4-thiadiazole derivatives as possible anti-tubercular agents. *Med Chem Res*. 2012;21:1313-21. doi: [10.1007/s00044-011-9646-9](https://doi.org/10.1007/s00044-011-9646-9)
 12. Patel HM, Noolvi MN, Sethi NS, Gadad AK, Cameotra SS. Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Arab J Chem*. 2017; 10(1):S996-S1002. doi: [10.1016/j.arabjc.2013.01.001](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.01.001)
 13. Chandrakantha B, Isloor AM, Shetty P, Fun HK, Hegde G. Synthesis and biological evaluation of novel substituted 1,3,4-thiadiazole and 2,6-diarylsubstituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Eur J Med Chem*. 2014;71:316-23. doi: [10.1016/j.ejmech.2013.10.056](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.056)
 14. Dagli M, Er M, Karakurt T, Onanan A, Alici H, Tahtaci H. Synthesis, characterization, antimicrobial evaluation, and computational investigation of substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *ChemistrySelect*. 2020;5(38):11753-63. doi: [10.1002/slct.202002821](https://doi.org/10.1002/slct.202002821)
 15. Yan Guo F, Ji Zheng C, Wang M, Ai J, Ying Han L, Yang L, et al. Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of Imidazole-Fused Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole Analogues. *ChemMedChem*. 2021;16(15):2354-65. doi: [10.1002/cmdc.202100122](https://doi.org/10.1002/cmdc.202100122)
 16. Karki SS, Rana V, Sivan RU, Kumar S, Renuka V, Ramareddy SA, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of some imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Acta Pol Pharm*. 2015;72(5):931-6.
 17. Noolvi MN, Patel HM, 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;56:56-69. doi: [10.1016/j.ejmech.2012.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.012)
 18. Ráz B, Iten M, Grether-Bühler Y, Kaminsky R, Brun R. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T. b. rhodesiense* and *T. b. gambiense*) in vitro. *Acta Trop*. 1997;68(2):139-47. doi: [10.1016/s0001-706x\(97\)00079-x](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(97)00079-x)
 19. Lutje V, Seixas J, Kennedy A. Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD006201. doi: [10.1002/14651858.CD006201.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006201.pub3)