

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.01.079>

УДК 547.783+547.781.4+615.277.3

**О.В. Шабликін<sup>1</sup>, Ю.Є. Корній<sup>1</sup>,  
В.С. Броварець<sup>1</sup>, О.В. Шабликіна<sup>2</sup>, В.П. Хиля<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

<sup>2</sup> Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: shablykin@gmail.com

## **Синтез нових оксоїмідазолідинових сульфонамідів з протипухлинною активністю**

*Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю*

*Взаємодією 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу з хлорсульфонілізоціанатом отримано (Z)-(5-(дихлорометилен)-2-оксоїмідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлорид, на основі якого синтезовано нові N-заміщені (Z)-N'-(5-(дихлорометилен)-2-оксоїмідазолідин-4-іліден)сульфонаміди. У дослідженнях *in vitro*, проведених в Національному інституті раку (США), два з шести синтезованих амідів показали високу протиракову активність.*

**Ключові слова:** *N-заміщені (Z)-N'-(5-(дихлорометилен)-2-оксоїмідазолідин-4-іліден)сульфонаміди, гетероциклізація, протипухлинна активність.*

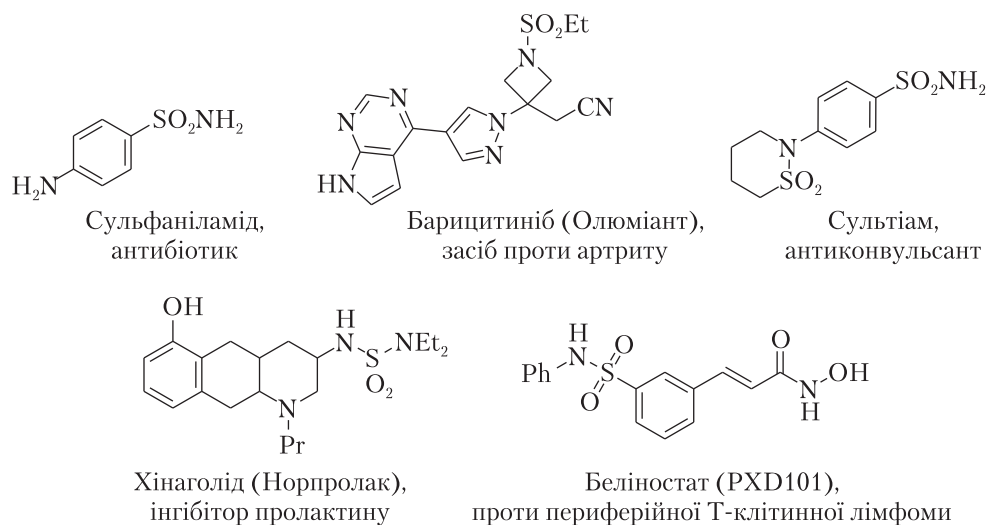
Сульфаніламід — одна з найстаріших груп синтетичних лікарських засобів. Дослідження антибіотичних властивостей червоного стрептоциду дало змогу виявити джерело його активності — метаболіт сульфаніламід або білий стрептоцид (рисунок), який утворюється в організмі внаслідок гідролізу [1]. Це відкриття ініціювало епоху спрямованого синтезу лікарських засобів та вивчення взаємозв'язку структура—активність. У результаті синтетична органічна хімія значно розширила коло сульфонамідів, придатних для використання в різних галузях медицини, у тому числі й для лікування раку (див. рисунок).

Онкологічні захворювання є однією з найгостріших проблем сьогодення, і, навіть попри помітний прогрес за останні роки, ситуація в цій галузі досі далека від ідеальної; тому створення нових речовин з протипухлинною активністю буде життєво важливим завданням ще впродовж тривалого часу. Зусилля нашої наукової групи спільно з Національним інститутом раку США (NCI) спрямовані на пошук нових протиракових препаратів серед функціоналізованих азотистих гетероциклів [2–6]. Саме з цією метою нами були синтезовані нові сульфонаміди ряду імідазолідинону.

Система імідазолідинону досить лабільна, тому проведення сульфохлорування, як однієї зі стадій синтезу цільових сульфонамідів, було б, вочевидь, проблематичним. У зв'язку

© О.В. Шабликін, Ю.Є. Корній, В.С. Броварець, О.В. Шабликіна, В.П. Хиля, 2019

ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2019. № 1



Лікарські засоби класу сульфонамідів

з цим ми обрали інший підхід (схема 1) і використали для гетероциклізації в імідазолідинон сполуку, що вже містить сульфохлоридну групу, — хлоросульфонілізоціанат (**1**). Іншим компонентом реакції був 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрил (**2**) (ADAN) [7], який раніше добре себе зарекомендував у синтезі функціоналізованих гетероциклів [8, 9]. Вірогідно, на першій стадії (див. схему) сполука **1**, як надзвичайно сильний електрофіл, ацилює аміногрупу ADAN **2** з утворенням проміжної сполуки **3**. Остання зазнає внутрішньомолекулярної гетероциклізації за участю ціаногрупи, а в результаті міграції хлоросульфонільної групи проміжної сполуки **4** утворюється сульфохлорид **5**.

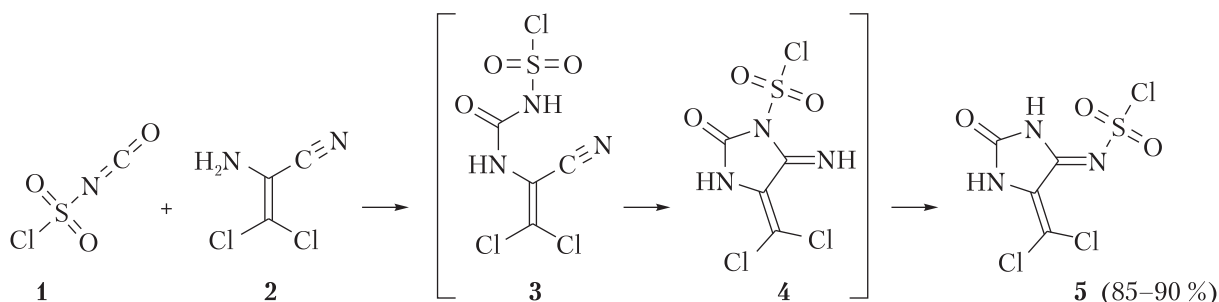


Схема 1

Сполука **5** легко реагує з аліфатичними первинними або вторинними амінами, що дало змогу нам отримати сульфонаміди **6a–e** (схема 2). Шляхом гідролізу в слабколужному середовищі із естеру **6e** було синтезовано кислоту **6f** (див. схему). Будову речовин підтверджено спектрами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ІЧ та даними LC-MS спектроскопії (див. експ. частину). Також будову сульфонамідів **6** на прикладі сполуки **6d** підтверджено даними РСА.

Протиракова активність синтезованих сульфонамідів вивчалась у рамках міжнародної програми Національного інституту здоров'я США — DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного Інституту Раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [10] на 60 лініях рако-

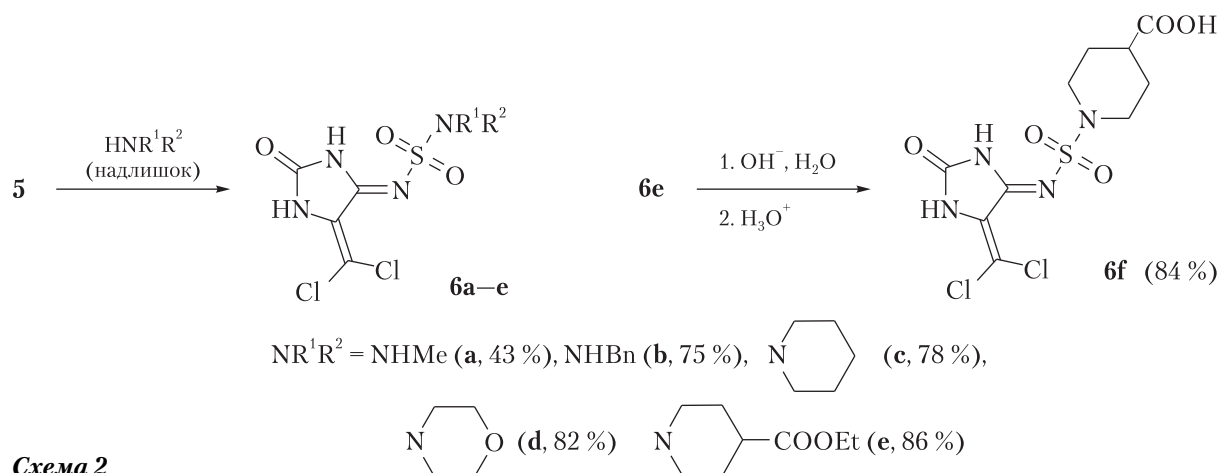
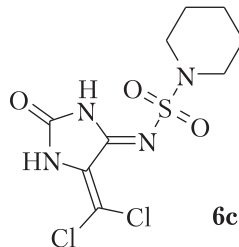
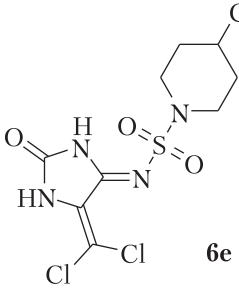


Схема 2

Дані п'ятидозових випробувань протиракової активності сполук **6c,e** (параметри  $\text{GI}_{50}$ ,  $\text{TGI}$  та  $\text{LC}_{50}$  наведено у моль/л)

Сполука, концентрація		Рак товстої кишки KM12	Лейкемія RPMI-8226	Меланома LOX IMVI	Рак молочної залози	
					MDA-MB- 231/ATCC	MDA-MB- 468
 <b>6c</b>	$\text{GI}_{50}$	$4,99 \cdot 10^{-7}$	$5,53 \cdot 10^{-7}$	$1,86 \cdot 10^{-6}$	$1,85 \cdot 10^{-6}$	$2,39 \cdot 10^{-6}$
	TGI	$1,03 \cdot 10^{-5}$	$4,23 \cdot 10^{-6}$	$3,58 \cdot 10^{-6}$	$3,42 \cdot 10^{-6}$	$1,33 \cdot 10^{-5}$
	$\text{LC}_{50}$	$3,99 \cdot 10^{-5}$	$>1,10^{-4}$	$6,88 \cdot 10^{-6}$	$6,33 \cdot 10^{-6}$	$>1 \cdot 10^{-4}$
 <b>6e</b>	$\text{GI}_{50}$	$2,54 \cdot 10^{-7}$	$3,27 \cdot 10^{-7}$	$4,36 \cdot 10^{-7}$	$1,94 \cdot 10^{-6}$	$3,87 \cdot 10^{-7}$
	TGI	$1,05 \cdot 10^{-5}$	$1,01 \cdot 10^{-5}$	$1,84 \cdot 10^{-6}$	$3,54 \cdot 10^{-6}$	$2,08 \cdot 10^{-6}$
	$\text{LC}_{50}$	$5,91 \cdot 10^{-5}$	$>1,10^{-4}$	—	$6,45 \cdot 10^{-6}$	$2,40 \cdot 10^{-5}$

вих клітин [11]. Результати досліджень показали, що здатність інгібувати *in vitro* ріст злоякісних клітин притаманна похідним **6b,c,e**. Найбільш ефективні речовини **6c,e** було відібрано для п'ятидозових випробувань з метою визначення параметрів  $\text{GI}_{50}$  (концентрація сполуки, що зумовлює уповільнення росту ракових клітин на 50 %), TGI (ріст клітин повністю зупиняється) та  $\text{LC}_{50}$  (загибель 50 % клітин). Як свідчать одержані дані (таблиця), досліджувані сульфонаміди здатні знищувати деякі із видів злоякісних клітин уже в мікромолярних концентраціях, що робить обґрунтованим подальше вивчення речовин аналогічної будови як протиракових препаратів.

Таким чином, нами розроблено зручний метод синтезу нових *N*-заміщених (*Z*)-*N'*-(5-(дихлорометилден)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфонамідів із варіацією амінокомпоненти та показана висока протиракова активність двох із шести одержаних похідних.

**Експериментальна частина.** Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на платівках 60 F<sub>254</sub> Merck. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температуру топлення визначено на установці Fisher-Johns.

Сpektри <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР виміряні на приладі Varian Unityplus 400 (робоча частота 400 та 100 МГц відповідно, внутрішній стандарт — сигнал залишкових протонів розчинників). ІЧ спектри зареєстровані за допомогою спектрометра Vertex 70 в таблетках KBr. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

*(Z)*-*(5-(Дихлорометилден)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлорид (5)*. До розчину ADAN **2** (31,0 г, 0,233 моль) в абсолютному Et<sub>2</sub>O (300 мл) при перемішуванні додають краплями хлоросульфонілізоціанат **1** (20,28 мл, 0,233 моль); утворену суміш перемішують протягом 14 год при 30–35 °С. Утворюється осад, який відфільтровують та промивають Et<sub>2</sub>O. Т. топл. 120–125 °С (з розкл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 11,25 (1H, с, NH), 12,76 (1H, уш. с, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 108,6, 139,9, 152,8, 159,4. ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3311, 3178, 3073, 1766, 1654, 1596, 1389, 1363, 1323, 1139, 1034, 922, 822, 753, 581.

**Загальна методика синтезу сульфонамідів 6а-е.** Сульфамойлхлорид **5** (1 г, 3,6 ммоль) присипають порціями приблизно по 0,1 г при перемішуванні до розчину 6 екв відповідного аміну (21,6 ммоль) в 50 мл тетрагідрофурану при 0–5 °С. Реакційну суміш перемішують 6 год при 20–25 °С, розчинник упарюють у вакуумі. До залишку додають 10 мл води, охолоджують до 0–5 °С та підкислюють концентрованою соляною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, висушують та перекристалізують із етилового спирту.

*N*-[*(4Z)*-5-(Дихлорометиліден)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-метилсульфамід (**6а**). Т. топл. 121–122 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 2,58 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 7,17 (1H, уш. с, NHCH<sub>3</sub>), 11,09 (1H, с, NH), 11,25 (1H, уш. с, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 25,5, 107,2, 130,3, 150,9, 152,9. ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3280, 3220, 2860, 1760, 1665, 1443, 1386, 1324, 921, 815, 755, 660. LC-MS, *m/z*: 273 [M+1]<sup>+</sup>.

*N*-[*(4Z)*-5-(Дихлорометиліден)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-бензилсульфамід (**6б**). Т. топл. 210–212 °С (з розкл.). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч. (*J*, Гц): 4,18 (2H, д, *J* = 5,6, NHCH<sub>2</sub>), 7,15–7,40 (5H, м, Ph), 7,85 (1H, т, *J* = 5,6, NHCH<sub>2</sub>), 11,03 (1H, с, NH), 11,08 (1H, уш. с, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 46,4, 106,9, 127,1, 127,8, 128,1, 129,6, 137,6, 150,3, 152,2. ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3298, 3224, 3065, 2864, 1766, 1668, 1624, 1440, 1390, 1324, 1136, 921, 809, 750, 694, 624. LC-MS, *m/z*: 349 [M+1]<sup>+</sup>.

*N*-[*(4Z)*-5-(Дихлорометиліден)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]піперидин-1-сульфонамід (**6с**). Т. топл. 163–164 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 1,40–1,75 (6H, м, CH<sub>2</sub><sub>pip</sub>), 3,04 (4H, уш. с, CH<sub>2</sub><sub>pip</sub>), 10,8–11,4 (2H, уш. с, 2NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 20,1, 21,2, 23,2, 43,7, 43,1, 106,0, 130,1, 153,8. ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3598,

3176, 3051, 2990, 2942, 2852, 2767, 1767, 1667, 1620, 1378, 1317, 1136, 1053, 930, 821, 732, 583. LC-MS,  $m/z$ : 327  $[M+1]^+$ .

*N*-[(4*Z*)-5-(Дихлорометиліден)-2-оксоїмідазолідин-4-іліден]морфолін-4-сульфон-амід (**6d**). Т. топл. 240–243 °С (з розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3,03 (4H, с,  $\text{CH}_{\text{morph}}$ ), 3,66 (4H, с,  $\text{CH}_{\text{morph}}$ ), 11,15 (1H, уш. с, NH), 11,60 (1H, уш. с, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 46,9, 65,6, 107,8, 130,4, 152,8, 152,9. ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3175, 3090, 2866, 1765, 1667, 1615, 1454, 1394, 1326, 1150, 1074, 948, 917, 814, 749, 687, 606. LC-MS,  $m/z$ : 329  $[M+1]^+$ .

Етиловий естер 1-[(4*Z*)-5-(дихлорометиліден)-2-оксоїмідазолідин-4-іліден]сульфамойлпіперидин-4-карбонової кислоти (**6e**). Т. топл. 166–167 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 1,17 (3H, т,  $J=7,0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,67 (2H, кв,  $J=10,5$ ,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 1,89 (2H, д,  $J=10,1$ ,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 2,47 (1H, м,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 2,77 (2H, т,  $J=10,1$ ,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 3,47 (2H, д,  $J=12,2$ ,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 4,06 (2H, кв,  $J=7,0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11,17 (1H, уш. с, NH), 11,61 (1H, уш. с, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 14,6, 27,1, 46,1, 60,5, 107,7, 130,3, 152,3, 152,9, 174,2. ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3389, 3182, 3092, 2989, 1757, 1730, 1669, 1633, 1383, 1291, 1197, 1134, 1020, 925, 814, 751, 607. LC-MS,  $m/z$ : 399  $[M+1]^+$ .

1-[(4*Z*)-5-(Дихлорометиліден)-2-оксоїмідазолідин-4-іліден]сульфамойлпіперидин-4-карбонова кислота (**6f**). Естер **6e** (1 г, 2,5 ммоль) нагрівають до кипіння при перемішуванні в розчині гідроксиду калію (0,28 г, 5 ммоль) у 5 мл води. Після охолодження реакційну суміш підкислюють концентрованою соляною кислотою; осад, що при цьому утворюється, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із етилового спирту. Т. топл. 250 °С (з розкл.). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч. ( $J$ , Гц): 1,50–1,75 (2H, м, рір), 1,87 (2H, м,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 2,37 (1H, уш. с,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 2,75 (2H, м,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 3,46 (2H, м,  $\text{CH}_{\text{pip}}$ ), 11,04 (1H, уш. с, NH), 11,56 (1H, уш. с, NH), 12,30 (1H, уш. с, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 26,7, 45,7, 107,2, 129,8, 151,7, 152,4, 175,4. ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400–2800 (ш), 3191, 3070, 2951, 2930, 1750 (ш), 1663, 1619, 1415, 1350, 1327, 1286, 1042, 917, 814, 747, 659, 603. LC-MS,  $m/z$ : 371  $[M+1]^+$ .

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Tréfouël J., Tréfouël T., Nitti F., Bovet D. Activité du *p*-aminophénylsulfamide sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris et du lapin. *C. R. Soc. Biol.* 1935. **120**. P. 756–758.
- 2,4-Дисульфанил-5-циклоамінозаміщені тіазолі і їх застосування як антиракових препаратів: пат. 109165 Україна. МПК C07D277/32, C07D417/04, A61P35/00; заявл. 25.06.2013. Опубл. 27.07.2015.
- Качаєва М.В., Пільо С.Г., Попільниченко С.В., Прокопенко В.М., Броварець В.С. Синтез та вивчення протипухлинної активності нових похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер.: хімія*. 2016. № 23. С. 11–18.
- Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Demydchuk B.A., Prokopenko V.M., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. 4-Cyano-1,3-oxazole-5-sulfonamides as novel promising anticancer lead compounds. *Int. J. Curr. Res.* 2018. **10**, Iss. 5. P. 69410–69425.
- Корнієнко А.М., Качаєва М.В., Пільо С.Г., Прокопенко В.М., Броварець В.С. Синтез та протиракова активність нових 2-арил-5-[(піперидин-1-іл)-сульфоніл]-1,3-оксазол-4-карбонітрилів. *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. Сер.: хімія*. 2017. № 24. С. 19–25.
- Kachaeva M.V., Hodyna D.M., Semenyuta I.V., Pilyo S.G., Prokopenko V.M., Kovalishyn V.V., Metelytsia L.O., Brovarets V.S. Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents. *Comput. Biol. Chem.* 2018. **74**. P. 294–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.04.006>

7. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. Studies of nitriles. VII. Synthesis and properties of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN). *Chem. Pharm. Bull.* 1976. **24**, Iss. 5. P. 912–923. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.24.912>
8. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. Studies of nitriles. VIII. Reaction of *N*-acyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with amines. (1). A new synthesis of 2-substituted-5-(substituted amino)oxazole-4-carbonitriles and -4-*N*-acylcarboxamides. *Chem. Pharm. Bull.* 1976. **24**, Iss. 5. P. 924–940. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.24.924>
9. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. Studies of nitriles. XI. Preparation and chemistry of Schiff bases of ADAN, 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile. A highly effective conversion into 2-substituted-4(5)-chloroimidazole-5(4)-carbaldehydes. *Chem. Pharm. Bull.* 1976. **24**, Iss. 5. P. 960–969. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.24.960>
10. URL: <http://dtp.cancer.gov>
11. URL: [https://dtp.cancer.gov/discovery\\_development/nci-60/default.htm](https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm)

Надійшло до редакції 02.11.2018

## REFERENCES

1. Tréfouël, J., Tréfouël, T., Nitti, F. & Bovet, D. (1935). Activité du *p*-aminophénylsulfamide sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris et du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 120, pp. 756-758.
2. Pat. 109165 UA, IPC C07D277/32, C07D417/04, A61P35/00, 2,4-Disulfanyl-5-cycloamino substituted thiazoles and their using as anticancer drugs, Zyabrev, V. S, Babiy, S. B, Turov, K. V, Vasilenko, O. M, Vinogradova, T. K., Brovarets, V. S., Publ. 27.07.2015 (in Ukrainian).
3. Kachaeva, M. V., Pilyo, S. G., Popilnichenko, S. V., Prokopenko, V. M. & Brovarets, V. S. (2016). Synthesis and study of antitumor activity of new 5-amino-1,3-oxazole-4-carbonitrile derivatives. *Nauk. zap. Ternop. nats. ped. un-ty. Ser.: khimiia*, No. 23, pp. 11-18 (in Ukrainian).
4. Kachaeva, M. V., Pilyo, S. G., Demydchuk, B. A., Prokopenko, V. M., Zhirnov, V. V. & Brovarets, V. S. (2018). 4-Cyano-1,3-oxazole-5-sulfonamides as novel promising anticancer lead compounds. *Int. J. Cur. Res.*, 10, Iss. 5, pp. 69410-69425.
5. Korniyenko, A. M., Kachaeva, M. V., Pilyo, S. G., Prokopenko, V. M. & Brovarets, V. S. (2017). Synthesis and anticancer activity of new 2-aryl-5-[(piperidin-1-yl)sulfonyl]-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Nauk. zap. Ternop. nats. ped. un-ty. Ser.: khimiia*, No. 24, pp. 19-25 (in Ukrainian).
6. Kachaeva, M. V., Hodyna, D. M., Semenyuta, I. V., Pilyo, S. G., Prokopenko, V. M., Kovalishyn, V. V., Metelytsia, L. O. & Brovarets, V. S. (2018). Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents. *Comput. Biol. Chem.*, 74, pp. 294-303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.04.006>
7. Matsumura, K., Saraie, T. & Hashimoto, N. (1976). Studies of nitriles. VII. Synthesis and properties of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN). *Chem. Pharm. Bull.*, 24, Iss. 5, pp. 912-923. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.24.912>
8. Matsumura, K., Saraie, T. & Hashimoto, N. (1976). Studies of nitriles. VIII. Reaction of *N*-acyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with amines. (1). A new synthesis of 2-substituted-5-(substituted amino)oxazole-4-carbonitriles and -4-*N*-acylcarboxamides. *Chem. Pharm. Bull.*, 24, Iss. 5, pp. 924-940. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.24.924>
9. Matsumura, K., Saraie, T. & Hashimoto, N. (1976). Studies of nitriles. XI. Preparation and chemistry of Schiff bases of ADAN, 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile. A highly effective conversion into 2-substituted-4(5)-chloroimidazole-5(4)-carbaldehydes. *Chem. Pharm. Bull.*, 24, Iss. 5, pp. 960-969. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.24.960>
10. Retrieved from <http://dtp.cancer.gov>
11. Retrieved from [https://dtp.cancer.gov/discovery\\_development/nci-60/default.htm](https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm)

Received 02.11.2018

О.В. Шаблыкин<sup>1</sup>, Ю.Е. Корний<sup>1</sup>,  
В.С. Броварец<sup>1</sup>, О.В. Шаблыкина<sup>2</sup>, В. П. Хиля<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины, Киев

<sup>2</sup> Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

E-mail: shablykin@gmail.com

#### СИНТЕЗ НОВЫХ ОКСОИМИДАЗОЛИДИНОВЫХ СУЛЬФОНАМИДОВ С ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Путем взаимодействия 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрила с хлорсульфонилоцианатом получен (Z)-(5-(дихлорметилен)-2-оксоимдазолидин-4-илиден)сульфамоилхлорид, на основе которого синтезированы новые N-замещенные (Z)-N'-(5-(дихлорметилен)-2-оксоимдазолидин-4-илиден)сульфонамиды. Исследования *in vitro*, проведенные в Национальном институте рака (США), показали высокую противораковую активность двух из шести полученных амидов.

**Ключевые слова:** N-замещенные (Z)-N'-(5-(дихлорметилен)-2-оксоимдазолидин-4-илиден)сульфамиды, гетероциклизация, противораковая активность.

O.V. Shablykin<sup>1</sup>, Y.E. Kornii<sup>1</sup>,  
V.S. Brovarets<sup>1</sup>, O.V. Shablykina<sup>2</sup>, V.P. Khilya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

<sup>2</sup> Taras Shevchenko National University of Kiev

E-mail: shablykin@gmail.com

#### SYNTHESIS OF NEW OXOIMIDAZOLIDINE SULFONAMIDES WITH ANTICANCER ACTIVITY

By the interaction of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile and chlorosulphonyl isocyanate, (Z)-(5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl chloride reacting easily with the excess of an aliphatic amine to form new N-substituted (Z)-N'-(5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamides is obtained. According to the National Cancer Institute (USA) examinations, two of the six synthesized amides showed a high anticancer activity.

**Keywords:** N-substituted (Z)-N'-(5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamides, heterocyclization, anticancer activity.