

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ ІМ. В. П. КУХАРЯ

Качасва Марина Володимирівна

УДК 547.787.1+ 547.787.39+547.541.521

Синтез та властивості нових біоактивних похідних 1,3-оксазолу

02.00.10 – біоорганічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України.

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор
БРОВAREЦЬ Володимир Сергійович,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії
ім. В. П. Кухаря НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ,
заступник директора з наукової роботи

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор
КОРОТКІХ Микола Іванович,
Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач лабораторії хімії стабільних карбенів

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
ДУБЕЙ Ігор Ярославович,
Інститут молекулярної біології і генетики НАН
України, завідувач відділу синтетичних біорегуляторів

Захист дисертації відбудеться «7» червня 2019 р. о 10-й годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.220.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України за адресою 02094, Київ-94, вул. Мурманська, 1.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України.

Автореферат розісланий «3» травня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В.О. Євдокименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Інтенсивний розвиток хімії функціональних похідних 1,3-оксазолу за останнє тридцятиріччя пов'язаний з пошуком ефективних біорегуляторів. Фармакофорність 1,3-оксазольного кільця підтверджується наявністю значної кількості препаратів природнього та синтетичного походження, до складу яких входить цей гетероцикл.

Серед 4,5-дифункціональнозаміщених похідних 1,3-оксазолу були віднайдені сполуки із яскраво вираженою протипухлинною та противірусною активністю. Проте дослідження механізму їх біологічної дії та зв'язку структура-активність залишається маловивченим, але є перспективним напрямом, який дозволяє оптимізувати структуру речовини для синтезу більш активних сполук.

Синтез потенційних біологічно активних сполук, у складі яких поєднано декілька фармакофорних фрагментів, зокрема, 1,3-оксазольного циклу та аміно-, сульфаніл-, сульфоніл- або сульфоніламідних груп є актуальним завданням сучасної біоорганічної та органічної хімії. Крім того, 1,3-оксазолсульфоніламідні, які містять у положенні 4 і 5 циклу різні функціональні групи, є важливими сполуками для синтезу інших гетероциклічних структур.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України «Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей» (тема 2.1.10.11-15, № держреєстрації 0115U002587), «Синтези азотистих гетероциклів і фосфороорганічних сполук та дослідження їх біологічної активності» (тема: ЦПФД 1-17, № держреєстрації 0117U000096).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у синтезі нових біологічно активних похідних 1,3-оксазолу із різними азото- та сірковмісними замісниками, дослідження їх хімічних та біологічних властивостей та вивчення взаємозв'язку структура-активність.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- здійснити синтез нових потенційних біологічно активних 4,5-дифункціональнозаміщених 1,3-оксазолів із різними електроноакцепторними групами у положенні 4, а також азото- та сірковмісними замісниками у положенні 5 оксазольного кільця;
- провести прогнозування біологічної активності одержаних речовин комп'ютерними методами (QSAR та молекулярний докінг);
- отримати результати експериментального дослідження біологічних властивостей синтезованих речовин;
- проаналізувати вплив замісників у положеннях 2, 4 і 5 1,3-оксазольного кільця на біологічні властивості синтезованих сполук;
- дослідити реакцію метил 2-арил-5-хлоросульфоніл-1,3-оксазол-4-карбоксилатів з аміноазолами (5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-3-*R*-1*H*-1,2,4-триазолами) з метою одержання нових 1,3-оксазол-5-сульфоніламідів;
- вивчити властивості синтезованих сульфоніламідів в умовах реакції Смайlsa;

- отримати підтвердження структури нових сполук сучасними фізико-хімічними методами.

Об'єкт дослідження – 4,5-дифункціональнозаміщені 1,3-оксазоли.

Предмет дослідження – нові біологічно активні похідні 1,3-оксазолу.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ- та ЯМР-спектроскопія (підтвердження будови нових сполук), хромато-мас-спектрометрія (визначення чистоти та молекулярної маси іонів нових речовин), рентгеноструктурне дослідження (однозначне встановлення будови сполук), QSAR аналіз, молекулярний докінг, COMPARE аналіз, квантово-хімічні розрахунки, методи біологічного скринінгу.

Наукова новизна одержаних результатів. Досліджено реакцію доступних 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів із 2-аміноетиламіном і етаноламіном. Синтезовано нові похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилу та встановлено зв'язок структура-активність в ряду цих сполук.

На основі 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів синтезовано нові 5-арилсульфаніл- та 5-арилсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонітрили. Результати протипухлинної активності *in vitro* показали визначальний вплив на біоактивність групи SO₂ у положенні 5 оксазольного кільця.

На основі 1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів синтезовано ряд нових біоактивних сульфоніламідів, які містять ціано- або естерну групу в положенні 4 1,3-оксазольного кільця.

Вперше досліджена взаємодія метилових естерів 2-арил-5-хлоросульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот з 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-3-*R*-1*H*-1,2,4-триазолами, яка відбувається регіоселективно за участю ендоециклічного атома Нітрогену, в результаті чого синтезовано нові 1,3-оксазол-5-сульфоніламідів із естерною групою в положенні 4 оксазольного кільця. На основі вищезазначених сульфоніламідів в результаті перегруповання Смайлса одержано нові трициклічні сполуки – [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(5*H*)-они, а також виділено в індивідуальному стані проміжні сполуки – метил 5-(1*H*-піразол-5-іл)аміно-1,3-оксазол-4-карбоксилати, що є підтвердженням механізму реакції по типу перегруповання Смайлса.

Проведено біологічний скринінг *in vitro* ряду нових похідних 1,3-оксазолу. Серед них знайдено сполуки зі значною активністю та селективністю щодо вірусу папіломи людини типу 11, цитомегаловірусу, а також протипухлинною дією по відношенню до широкого спектру ліній ракових клітин.

При порівнянні результатів протипухлинної активності відомих похідних 1,3-оксазолу, які містять різні донорні або акцепторні замісники, виявлено зв'язок їх донорно-акцепторних властивостей із рівнем пригнічення ракових клітин.

Практичне значення одержаних результатів полягає у синтезі нових похідних 1,3-оксазолу, які містять у положенні 4 нітрильну або естерну групи, а в положенні 5 – аміно-, сулфаніл- і сульфонільні, та виявленню зв'язків між структурою та протипухлинною активністю. Синтезовано нові трициклічні структури – [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(5*H*)-они.

Серед синтезованих нових похідних 1,3-оксазолу віднайдено речовини з високою протипухлинною та противірусною активністю по відношенню до папіломи вірусу людини типу 11 та цитомегаловірусу.

Особистий внесок здобувача. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови більшості синтезованих сполук зроблено особисто дисертантом. Постановка задачі та обговорення результатів роботи проведені з науковим керівником. Дослідження протипухлинної активності здійснено разом з Національним інститутом раку США (National Cancer Institute of Heals, USA) в рамках Development Therapeutic Program. Антивірусна активність досліджувалася у Національному Інституті алергічних та інфекційних хвороб США. QSAR прогнозування, а також дослідження антибактеріальної і протигрибкової активності виконано к.б.н. Д. М. Годиною та к.б.н. Л. О. Метелицею, молекулярний докінг – к.б.н. І. В. Семенютою, рістрегулюючу активність – д.б.н. В. А. Циганковою, рентгеноструктурні дослідження – к.х.н. Е. Б. Русановим, а квантовохімічні розрахунки виконано разом з д.х.н. О. Д. Качковським.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на: XXXII і XXXIII наукових конференціях з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря НАН України (Київ, 2017 і 2018), IV Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії» (Ніжин, 2017), VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (Яремче-2017), V Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених (Ніжин, 2018), 8th International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (CNCH-2018) in memoriam of Prof. Valeriy Orlov (Kharkiv, 2018).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 15 праць, з них 8 статей у провідних фахових журналах, 1 патент на корисну модель і 6 тез наукових доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків та списку літератури, до складу якого входить 322 найменувань.

У першому розділі зроблено огляд літератури по методах синтезу 5-аміно-, 5-меркапто- та 5-сульфонільних похідних 1,3-оксазолу, а також представлена інформація щодо біоактивності даних сполук. У наступних двох розділах наведені синтези похідних 1,3-оксазолу. В четвертому розділі розглянуто біологічні властивості синтезованих речовин.

Дисертаційна робота викладена на 239 сторінках машинопису і містить 27 таблиць, 8 схем та 24 рисунків.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

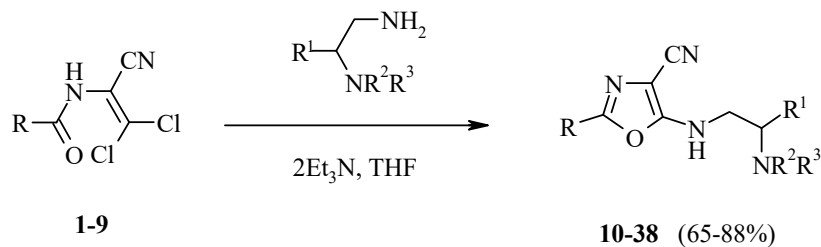
1. Синтез нових 4,5-дифункціональнозаміщених похідних 1,3-оксазолу

Одним із важливих методів синтезу потенційних біологічно активних похідних 1,3-оксазолу є циклізація *N*-(β,β-дихлороетеніл)амідів з нуклеофільними агентами. Вона дозволяє отримати ряд нових 4,5-дифункціональнозаміщених похідних 1,3-оксазолу із різноманітними фармакофорними групами.

1.1. Синтез нових 5-аміно-4-ціано-1,3-оксазолів на основі *N*-(β,β-дихлороетеніл)амідів

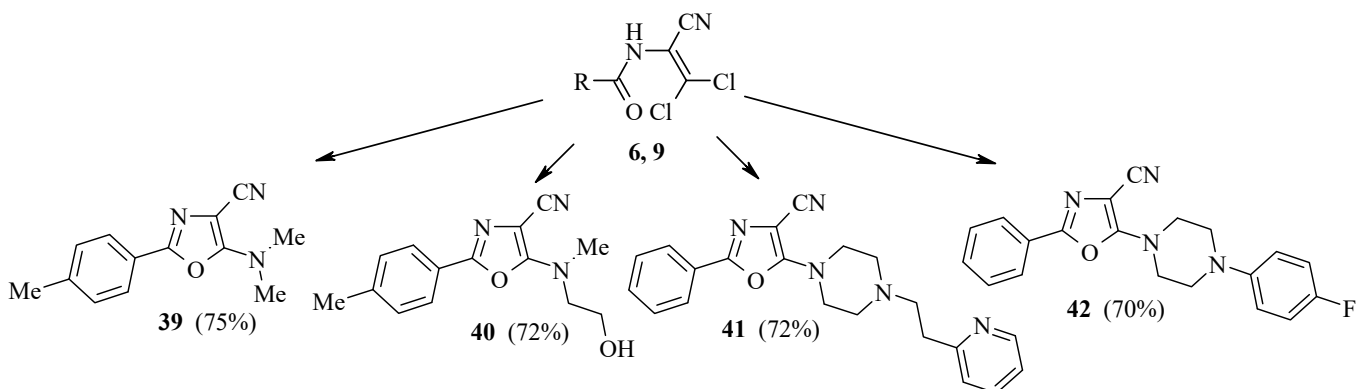
Для одержання нових похідних 4-ціано-1,3-оксазолу, які містять залишки амінів у положенні 5 циклу, нами використана реакція енамідів **1-9** з амінами: 2-аміноетиламинами (аміни Штрекера) (схема 1), а також із диметиламіном, *N*-метилетаноламіном, 1-(2-піридин-2-ілетил)піперазином або 1-(4-флуорофеніл)піперазином (схема 2).

Схема 1



R = Me (**1, 10-23**), Et (**2, 24, 25**), *i*-Pr (**3, 26-28**), *t*-Bu (**4, 29-32**), *i*-Bu (**5, 33**),
 Ph (**6, 34, 38**), фур-2-іл (**7, 35, 36**), тієн-2-іл (**8, 37**), 4-MeC₆H₄ (**9**)
 R¹ = 4-MeC₆H₄ (**10**), 4-MeOC₆H₄ (**11**), 4-Me₂NC₆H₄ (**12**), 2-MeOC₆H₄ (**13, 24, 26**),
 фур-2-іл (**14, 16, 19, 22, 27, 30, 32, 34, 35, 37**),
 тієн-2-іл (**15, 17, 20, 23, 28, 31, 36**), Ph (**18, 21, 29, 33**), 2-ClC₆H₄ (**38**)
 NR²R³ = Me₂N (**10-15, 24-31, 33-37**), піролідин-1-іл (**16, 17, 32**),
 піперидин-1-іл (**18-20, 38**), морфолін-1-іл (**21-23**)

Схема 2



Реакція відбувається регіоселективно при кімнатній температурі в безводному тетрагідрофурани при змішуванні еквімолярних кількостей реагентів у присутності двох еквівалентів триетиламіну з утворенням похідних 5-аміно-1,3-оксазолу **10-42**.

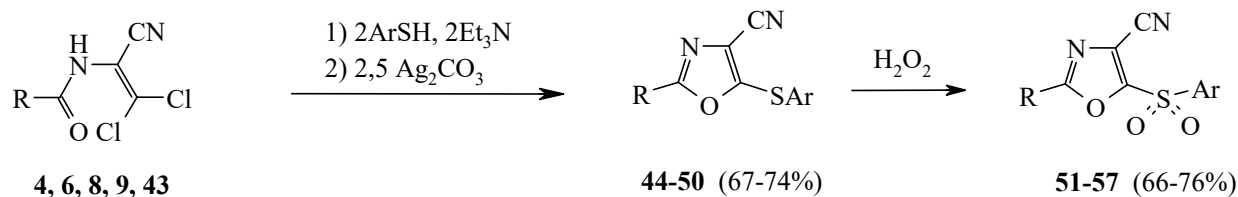
ІЧ спектри сполук **10-42** характеризуються смугами поглинання CN групи при 2201-2216 cm^{-1} . Смуга коливань NH групи для сполук **10-38** знаходиться при 3176-3340 cm^{-1} , а OH групи для сполуки **40** – при 3446 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H сполук **10-38** поряд з сигналами замісників R, R¹, NR²R³ присутні характерні сигнали угруповання CHCH_2NH при δ 3.33-4.10 м.ч. та δ 7.68-8.47 м.ч. Сигнали піперазинового кільця сполук **41** та **42** проявляються у вигляді синглетів при δ 2.73-3.75 м.ч.

1.2. Синтез 5-меркапто- і 5-сульфонільних похідних 4-ціано-1,3-оксазолу

Біологічна активність 5-сульфаніл- і 5-сульфонілзаміщених похідних 1,3-оксазолу є недостатньо вивченою, проте дані речовини є цікавими об'єктами для аналізу фармакофорних властивостей оксазольного фрагменту та впливу замісників на біоактивність.

Синтез нових 5-сульфанільних похідних **44-50** включає дві стадії: реакція 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів **4, 6, 8, 9** або **43** з арентіолами в присутності триетиламіну та подальша циклізація отриманих 3,3-біс(арилсульфаніл)акрилонітрилів у присутності карбонату срібла, яка дає 5-арилсульфаніл-1,3-оксазол-4-карбонітрили **44-50**. Останні були перетворені у відповідні 5-сульфонільні похідні **51-57** при окисненні їх пероксидом водню (схема 3).

Схема 3

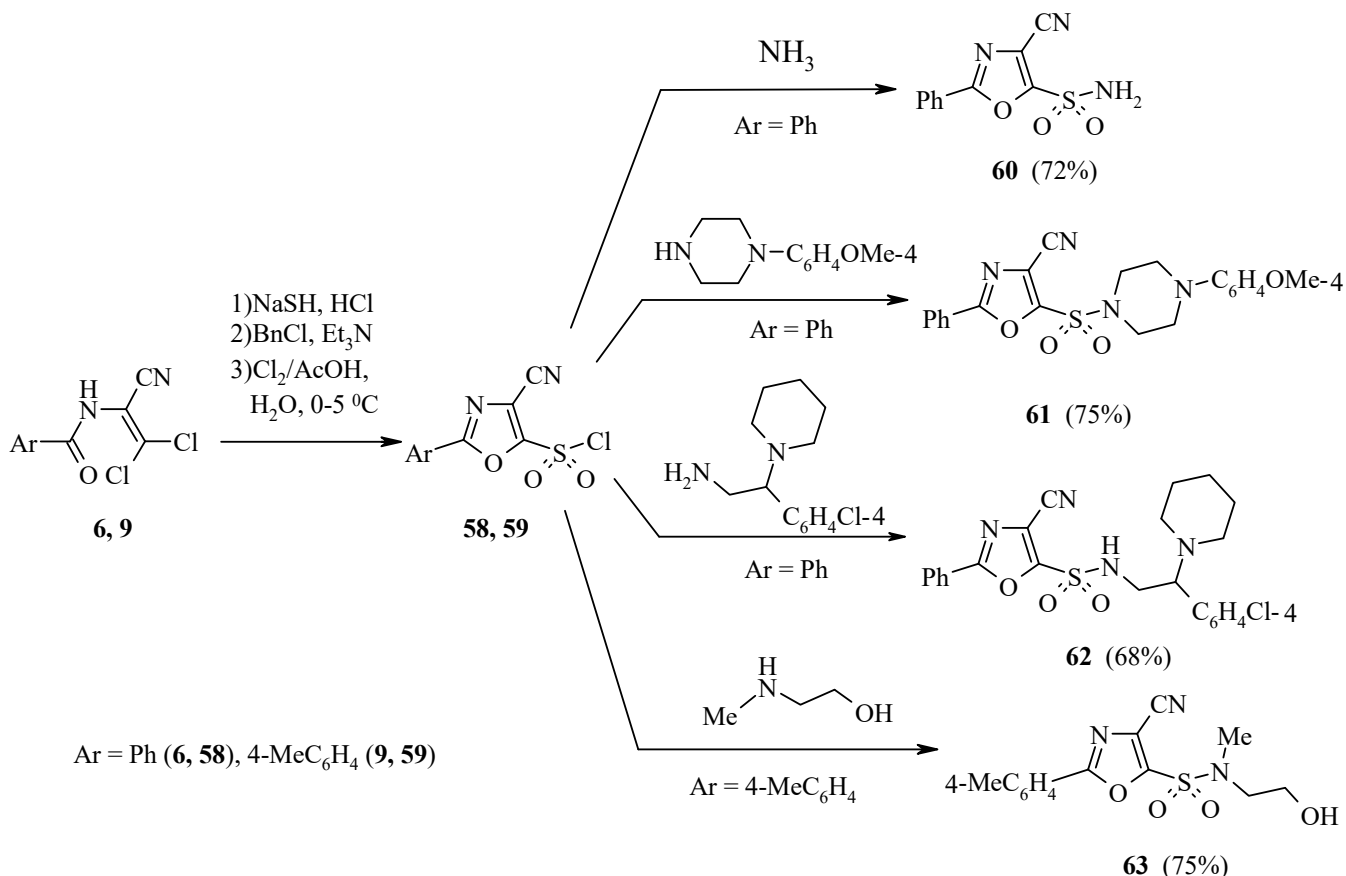


R = *t*Bu (**4, 49, 50, 56, 57**), Ph (**6, 44, 51**), тієн-2-іл (**8, 48, 55**),
 4-MeC₆H₄ (**9, 45, 52**), 4-FC₆H₄ (**43, 46, 47, 53, 54**)
 Ar = Ph (**46, 48, 49, 53, 55, 56**), 4-MeC₆H₄ (**47, 54**), 4-ClC₆H₄ (**45, 52**),
 4-BrC₆H₄ (**44, 50, 51, 57**)

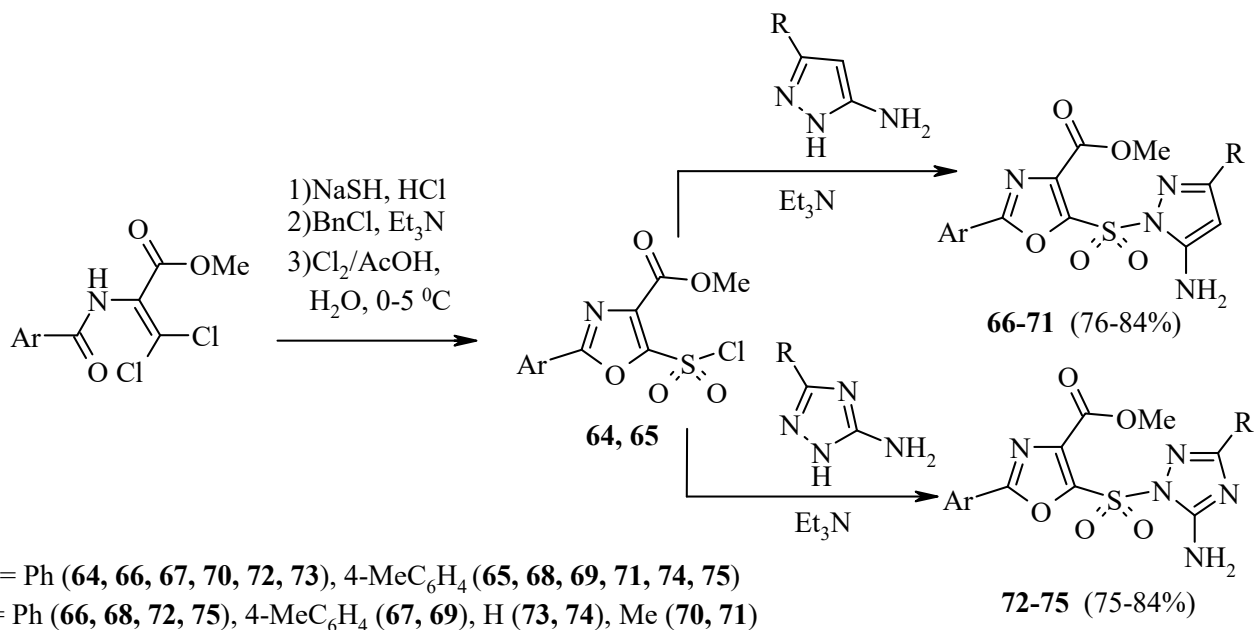
ІЧ спектри сполук **51-57** характеризуються смугами поглинання SO₂-групи при 1154-1164 cm^{-1} і 1327-1357 cm^{-1} , а CN групи (сполуки **44-57**) – при 2202-2252 cm^{-1} .

1.3. Синтез 5-сульфоніламідних похідних 4-ціано- та 4-метоксикарбоніл-1,3-оксазолу

З метою синтезу потенційних біологічно активних 4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфоніламідів **60-63** нами було використано реакцію отриманих раніше 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів **58** або **59** [Корниєнко А. Н. и др. – Журн. общ. хим. – 2012. – Т. 82, №11. – С. 1865] із аміаком та відповідними амінами – 1-(4-метоксифеніл)піперазином, *N*-метилетаноламіном і 2-(4-хлорофеніл)-2-піперидин-1-ілетанаміном (схема 4).



Естери 1,3-оксазол-4-карбонової кислоти із гетероциклічним аміноазольним фрагментом **66-75** було синтезовано реакцією метил 5-хлорсульфоніл-2-арил-1,3-оксазол-4-карбоксилатів **64** або **65** з доступними 1*H*-піразол- або 1*H*-1,2,4-триазол-5-амінами в безводному діоксані та еквімолярною кількістю триетиламіну (схема 5).



Реакція метил 5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбоксилатів **64**, **65** з 1*H*-піразол-5-амінами та 1*H*-1,2,4-триазол-5-амінами відбувається регіоселективно по ендоциклічному атому N-1 з утворенням 1,3-оксазол-5-сульфоніламідів **66-75**. В

ІЧ спектрах сполук **66-75** спостерігаються смуги поглинання NH₂ групи при ν 3291-3392 см⁻¹ та ν 3437-3496 см⁻¹. У спектрі ЯМР ¹H наявний сигнал протонів групи NH₂ у вигляді синглету в області 5.09-7.73 м.ч. Будову двох 1,3-оксазол-5-сульфоніламідів **68** і **74** однозначно доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 1).

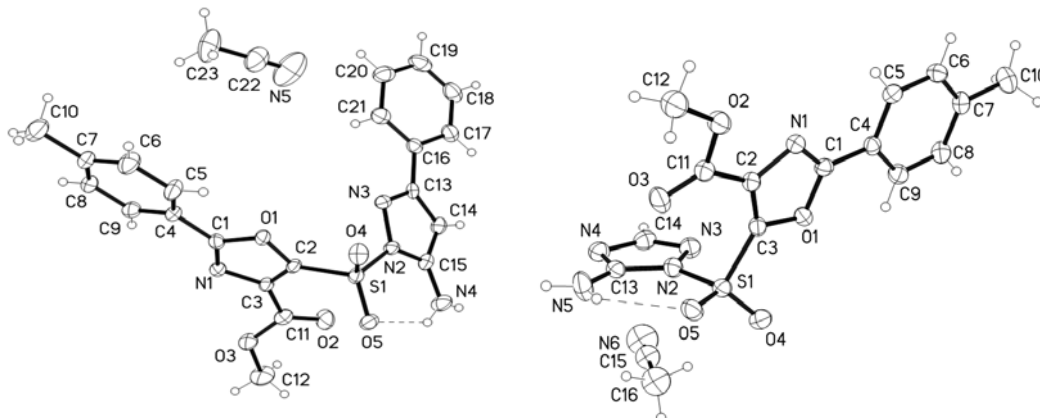


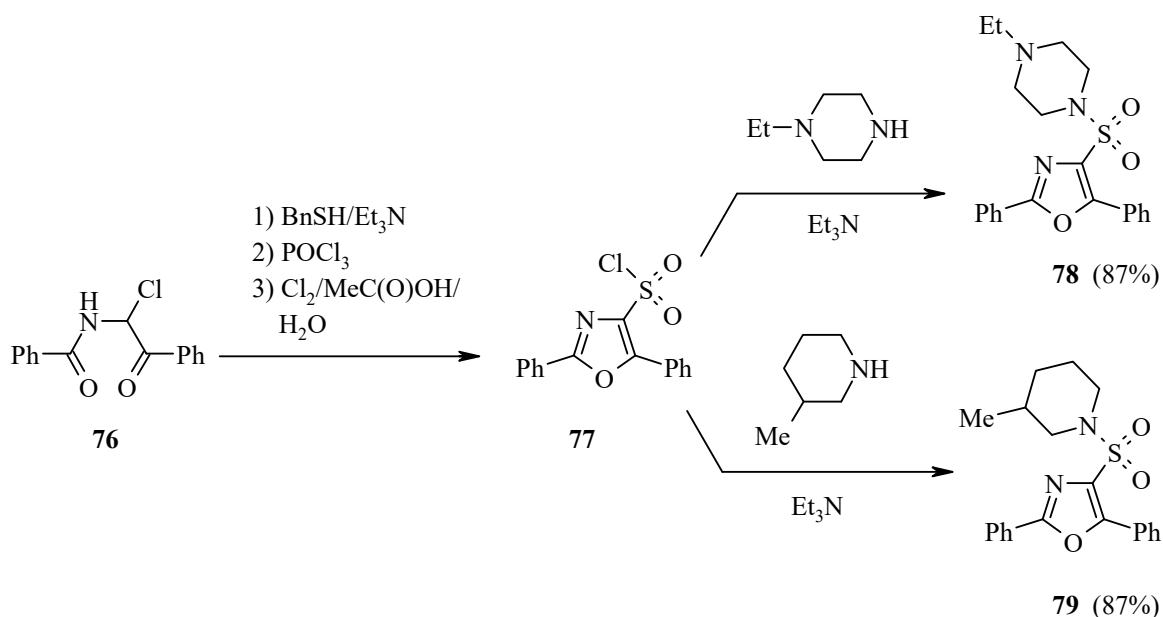
Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполук **68** і **74** за даними РСД.

1.4. Синтез 1,3-оксазол-4-сульфоніламідів

Для синтезу нових 1,3-оксазолів із аminosульфонільною групою у положенні 4 оксазолного кільця були використані 2,5-дизаміщені 1,3-оксазол-4-сульфонілхлориди [Корниенко А. Н. и др. – Журн. общ. хим. – 2014. – Т. 84, №4. – С. 607], одержані із відповідних амідофенацильюючих реагентів.

Так, при послідовній дії на сполуку **76** бензилтіолу, надлишку хлорокису фосфору та хлору в оцтовій кислоті утворюється 2,5-дифеніл-1,3-оксазол-4-сульфонілхлорид **77**. В подальшому сполука **77** була використана для одержання відповідних сульфоніламідів **78** і **79** при взаємодії з 4-етилпіперазином та 3-метилпіперидином у присутності триетиламіну у діоксані (схема б).

Схема б



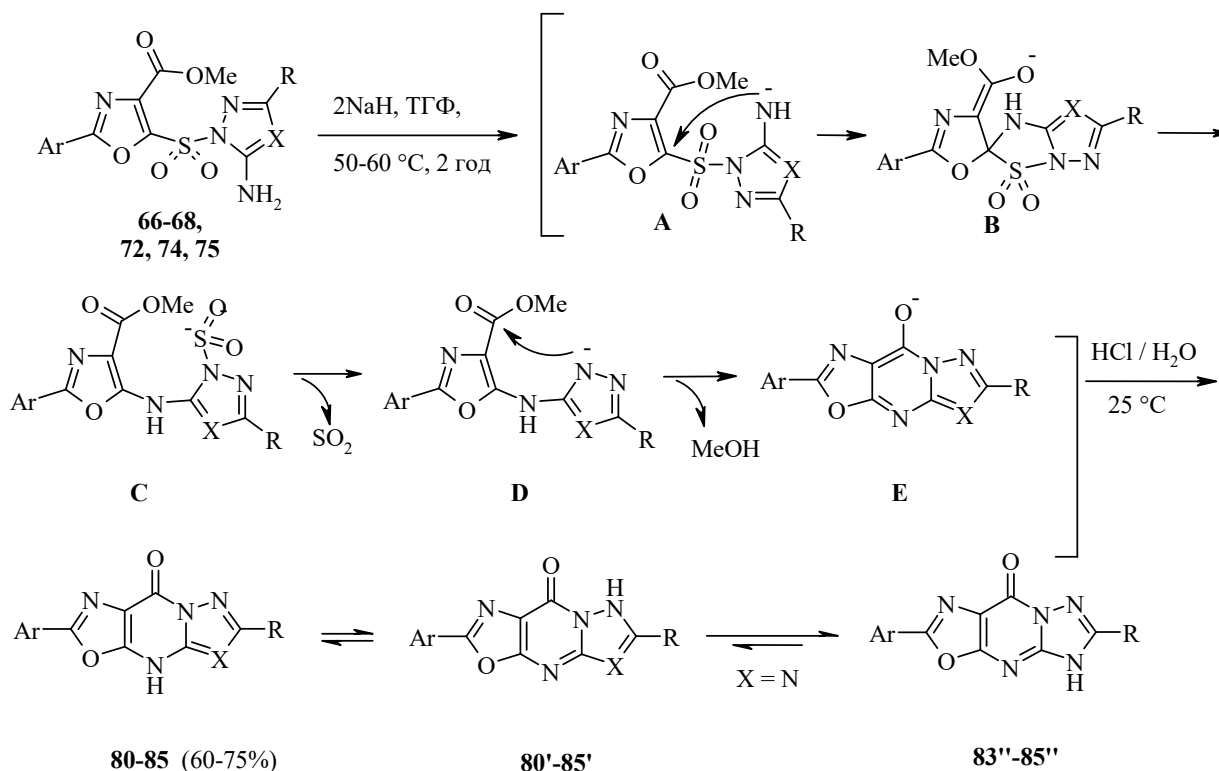
Утворення 1,3-оксазольного циклу в процесі перетворення **76** → **77** підтверджується даними елементного аналізу та спектральними дослідженнями. Так, характерним є зникнення сигналів протонів угруповання >CH-NH- в спектрах ЯМР ^1H та інтенсивних смуг поглинання в спектрах ІЧ. Продукти окиснення меркаптогрупи ідентифікуються по появі в спектрах ІЧ смуг поглинання групи SO_2 (ν 1161-1162 і 1346-1352 cm^{-1}) та даними елементного аналізу.

2. Синтез конденсованих гетероциклів на основі 2-арил-5-(хлорсульфоніл)-1,3-оксазол-4-карбоксилатів та α -аміноазолів

При взаємодії естерів 1,3-оксазол-4-карбонових кислот **66-68**, **72**, **74** і **75**, які містять у положенні 5 циклу аміноазольний фрагмент, з гідридом натрію було отримано [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они **80-82** та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они **83-85** з виходами 60-75%.

Склад та будова одержаних сполук була доведена за допомогою елементного аналізу, спектрів ЯМР ^1H і ^{13}C , а також хромато-мас-спектрів. Так, відсутність характерних смуг поглинання групи SO_2 в ІЧ спектрах сполук **80-85** вказує на елімінування її, а відсутність сигналу метоксигрупи в ЯМР ^1H спектрах свідчить про участь естерного угруповання в утворенні трициклічних конденсованих структур в ході перетворень (**66-68**) → (**80-82**) та (**72**, **74**, **75**) → (**83-85**). ІЧ спектри сполук **80-85** характеризуються смугами поглинання $\text{C}=\text{O}$ групи при ν 1677-1724 cm^{-1} .

Схема 7



Ar = Ph (**66**, **67**, **72**, **80**, **81**, **83**), 4-MeC₆H₄ (**68**, **74**, **82**, **84**, **85**)

R = Ph (**66**, **68**, **72**, **75**, **80**, **82**, **83**, **85**), 4-MeC₆H₄ (**67**, **81**), H (**74**, **84**)

X = CH (**66-68**, **80-82**), N (**72**, **74**, **75**, **83-85**)

Сполуки **80-85** можуть існувати у вигляді різних NH-таутомерів (**80-82**, **80'-82'**, а також **83-85**, **83'-85'** і **83''-85''**) (див. *схему 7*). Але спектри ЯМР ^1H сполук **80-85** в ДМСО- d_6 вказують на наявність лише одного таутомеру.

Для однозначного доведення структури отриманих трициклічних сполук, а також особливостей їх просторової будови нами було проведено рентгеноструктурне дослідження однієї із них, яке показує, що сполуки **85** існують у кристалі у вигляді ізомеру **85''** (*рис. 2*).

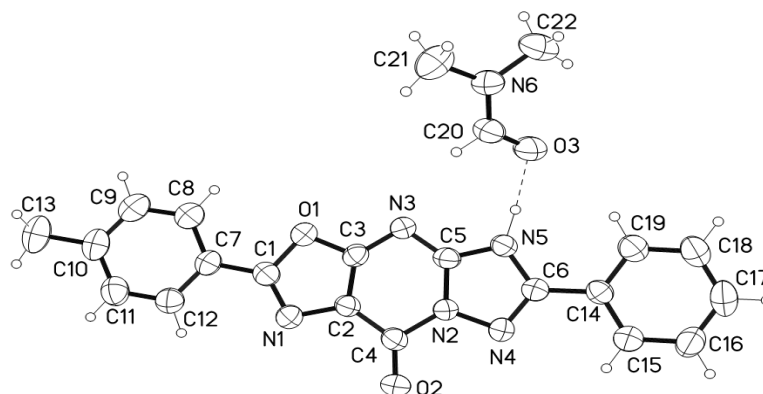
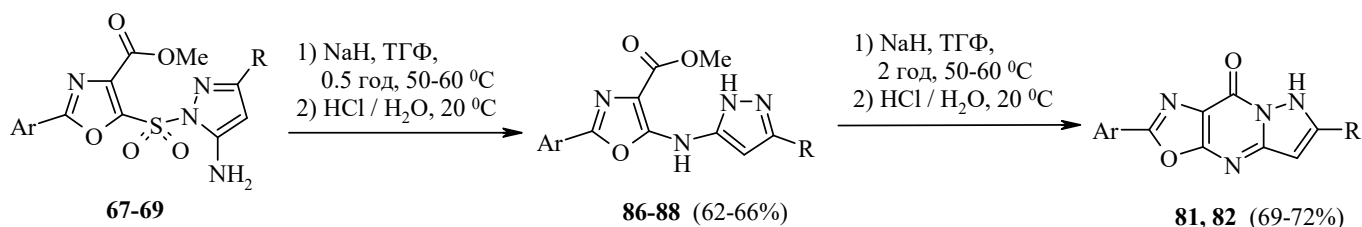


Рис. 2. Рентгеноструктурне дослідження сполуки **85**

Враховуючи дані спектральних та рентгеноструктурного досліджень, можна представити можливий механізм перетворень (**66-68**) \rightarrow (**80-82**) та (**72**, **74**, **75**) \rightarrow (**83-85**) (*схема 7*). Спочатку під дією гідриду натрію, імовірно, утворюється інтермедіат **A** з негативним зарядом на екзоциклічному атомі Нітрогену, який атакує електрофільний атом С-5 оксазольного циклу, що дає спіросполуку **B**. Надалі відбувається розрив зв'язку С-S, утворення продукту перегрупування Смайлса **C**, елімінування від нього SO_2 групи дає інтермедіат **D**, який циклізується в трициклічну сполуку **E**.

Важливим фактором у доведенні механізму реакції стало виділення протонованих інтермедіатів **D** (сполуки **86-88**) в індивідуальному стані та подальше їх перетворення в трициклічні похідні (*схема 8*).

Схема 8



Так, при нагріванні сполук **67-69** з гідридом натрію в тетрагідрофурані протягом 30 хв та подальшому підкисленні утворюються метил 5-(1*H*-піразол-5-іл)аміно)-1,3-оксазол-4-карбоксилати **86-88** з виходами 62-66%. Сполуки **86** та **87** при нагріванні з гідридом натрію в тетрагідрофурані протягом 2 год перетворюються в трициклічні сполуки **81** і **82** відповідно.

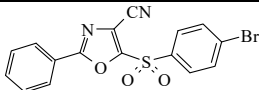
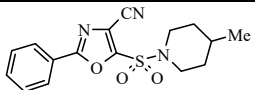
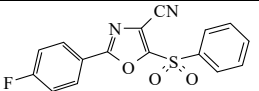
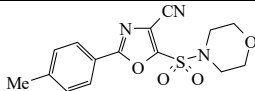
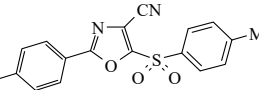
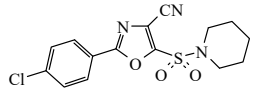
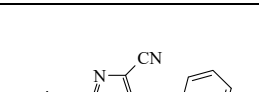
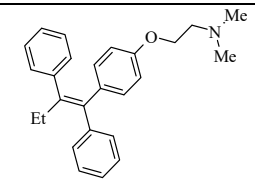
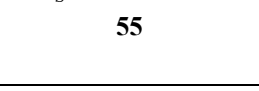
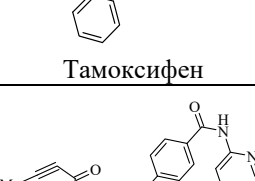
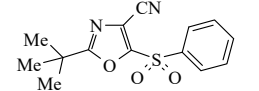
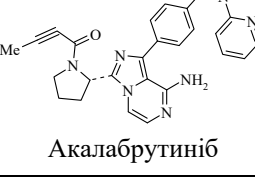
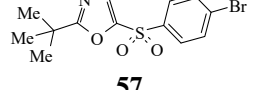
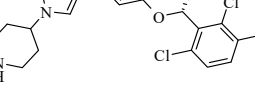
3. Вивчення біологічної активності синтезованих речовин

3.1. Дослідження мітотичної активності нових похідних 1,3-оксазолу

Для ряду похідних 1,3-оксазолів із аміно- (10-40), арилсульфаніл- (44-46), арилсульфонільними (51-57) або сульфоніламідними (62, 63, 66, 70, 89-92) групами було проведено дослідження їх протипухлинної активності *in vitro* на 60 лініях ракових клітин у Національному інституті раку США.

Таблиця 1

Дозозалежні показники за результатами п'ятидозового дослідження на 60 лініях ракових клітин для похідних 1,3-оксазолу та порівняння із відомими протипухлинними препаратами

Сполука	Середнє значення дозозалежних індексів			Сполука (препарат)	Середнє значення дозозалежних індексів		
	lgGI ₅₀	lgTGI	lgLC ₅₀		lgGI ₅₀	lgTGI	lgLC ₅₀
 51	-5.29	-4.90	-4.48	 90	-5.76	-5.28	-4.75
 53	-5.29	-4.90	-4.48	 91	-5.36	-4.92	-4.46
 54	-5.19	-4.76	-4.36	 92	-5.34	-4.91	-4.45
 55	-5.32	-4.94	-4.47	 Тамоксифен	-5.10	-4.60	-4.20
 56	-5.37	-5.00	-4.57	 Акалбрутиніб	-3.29	-4.00	-4.00
 57	-5.44	-5.08	-4.50	 Кризотиніб	-5.81	-5.19	-4.67
 89	-5.95	-5.52	-4.95	 Бісульфан	-3.68	-3.61	-3.60

Високоактивні сполуки, які за результатами прескринінгу проявили значний цитостатичний і цитотоксичний ефекти, були відібрані для подальшого ґрунтовного *in vitro* дослідження у діапазоні концентрацій 10^{-4} – 10^{-8} М з розрахунком дозозалежних параметрів: GI_{50} – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% ракових клітин; TGI – концентрація сполуки, що повністю пригнічує ділення ракових клітин; LC_{50} – концентрація сполуки, яка викликає загибель 50% ракових клітин. GI_{50} інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а LC_{50} є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів ($\lg LC_{50}$, $\lg TGI$ та $\lg GI_{50}$) є меншими ніж -4.0 , то сполуки розглядаються як активні.

Похідні **51**, **53-57**, **89-92** проявили значну інгібуючу (GI_{50}) та цитостатичну (TGI) дію щодо певних ліній ракових клітин при мікромольних концентраціях (1.7–6.5 та 0.17–3.02 μM , відповідно). Цитотоксична дія (LC_{50}) даних сполук щодо найчутливіших ракових ліній також була високою (1.12–4.37 μM).

Як видно з *табл. 1*, концентраційні параметри досліджуваних нами 1,3-оксазолів є у багатьох випадках значно кращими, ніж для ряду відомих протипухлинних препаратів, зокрема, Тамоксифену, Акалабрутинібу, Кризотинібу та Бісульфану.

Для з'ясування імовірного механізму протипухлинної активності високоактивних сполук проведено COMPARE аналіз до відомих протипухлинних агентів та молекулярний докінг. COMPARE аналіз полягав у порівнянні значень GI_{50} і TGI досліджуваних сполук із відомими протипухлинними препаратами, для яких механізм дії вже відомий. За його результатами найвищу кореляцію одержано щодо майтазину (інгібітор полімеризації тубуліну), акодазолу (руйнування ДНК), рифаміцину SV (інгібування гену BCL6) та ін.

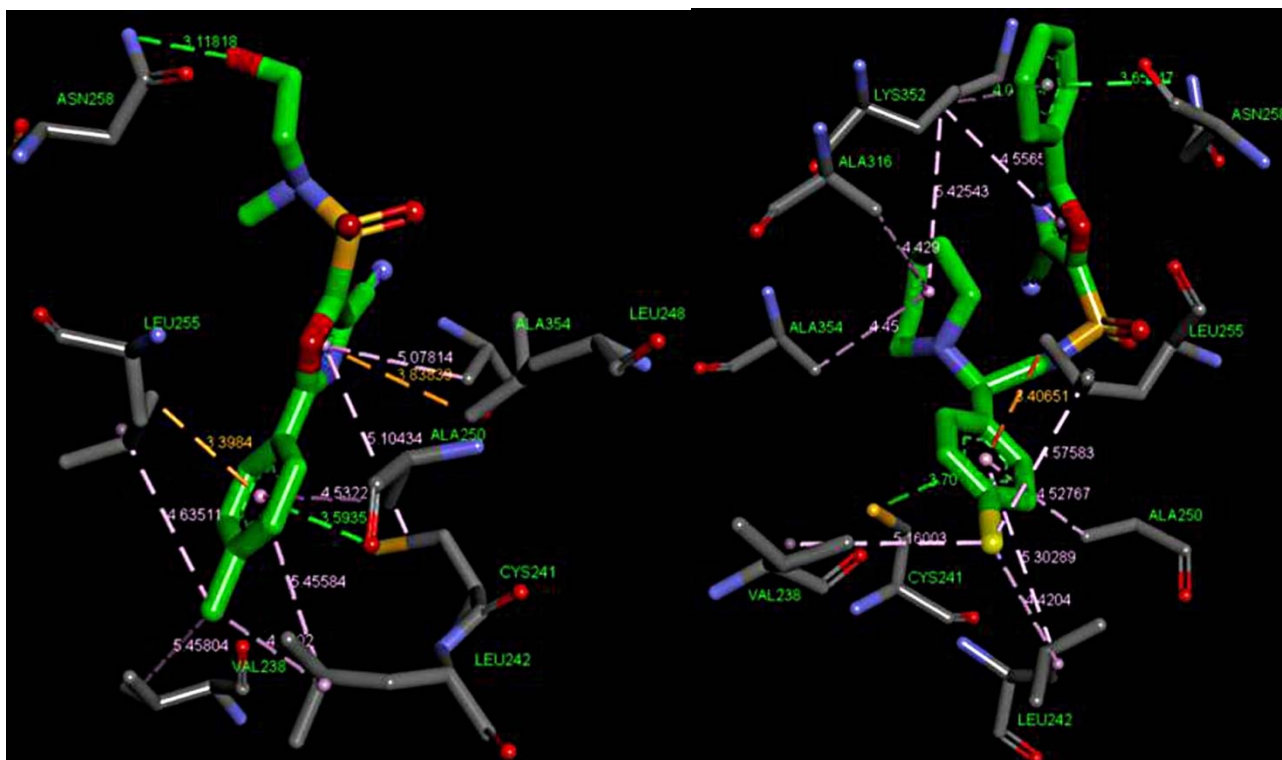


Рис. 3. Молекулярний докінг сульфоніламідів (на прикладі сполук **62** і **63**) в активний центр тубуліну (PDB ID: 1SA0)

Недавно у нашому Інституті було встановлено, що протипухлинна активність деяких похідних оксазолу пов'язана з інгібуванням тубуліну [Semenyuta I. et al. – *Comp. Biol. Chem.* – 2016. – 65. – P. 8], тому нами проведено молекулярний докінг у колхіцинзв'язуючий центр β -тубуліну сполук **62-66**, **70**, **89** та **90**.

Молекулярний докінг сульфоніламідів показав формування стабільних комплексів «протейн-ліганд» з високою енергією зв'язування (для похідного **62** вона становить -7.3 ккал/моль, для **63** дорівнює -8.3 ккал/моль) та відсутністю зв'язків SO_2 групи з мішенню (див. *рис. 3*), що свідчить про опосередкованість її впливу на протипухлинну дію.

3.2. Вплив донорних і акцепторних замісників в 1,3-оксазолному кільці на мітотичну активність сполук

Аналіз взаємозв'язку структура-активність показав різницю між впливом донорних і акцепторних замісників у положенні 5 1,3-оксазолного кільця на біологічну активність. Так, сполуки з акцепторною сульфонільною групою (**51-53**, **62**, **63**) у положенні 5 1,3-оксазолного кільця продемонстрували значно вищий рівень протиракової активності в порівнянні із аналогічними похідними, які містять донорний замісник (**38**, **40**, **44-46**).

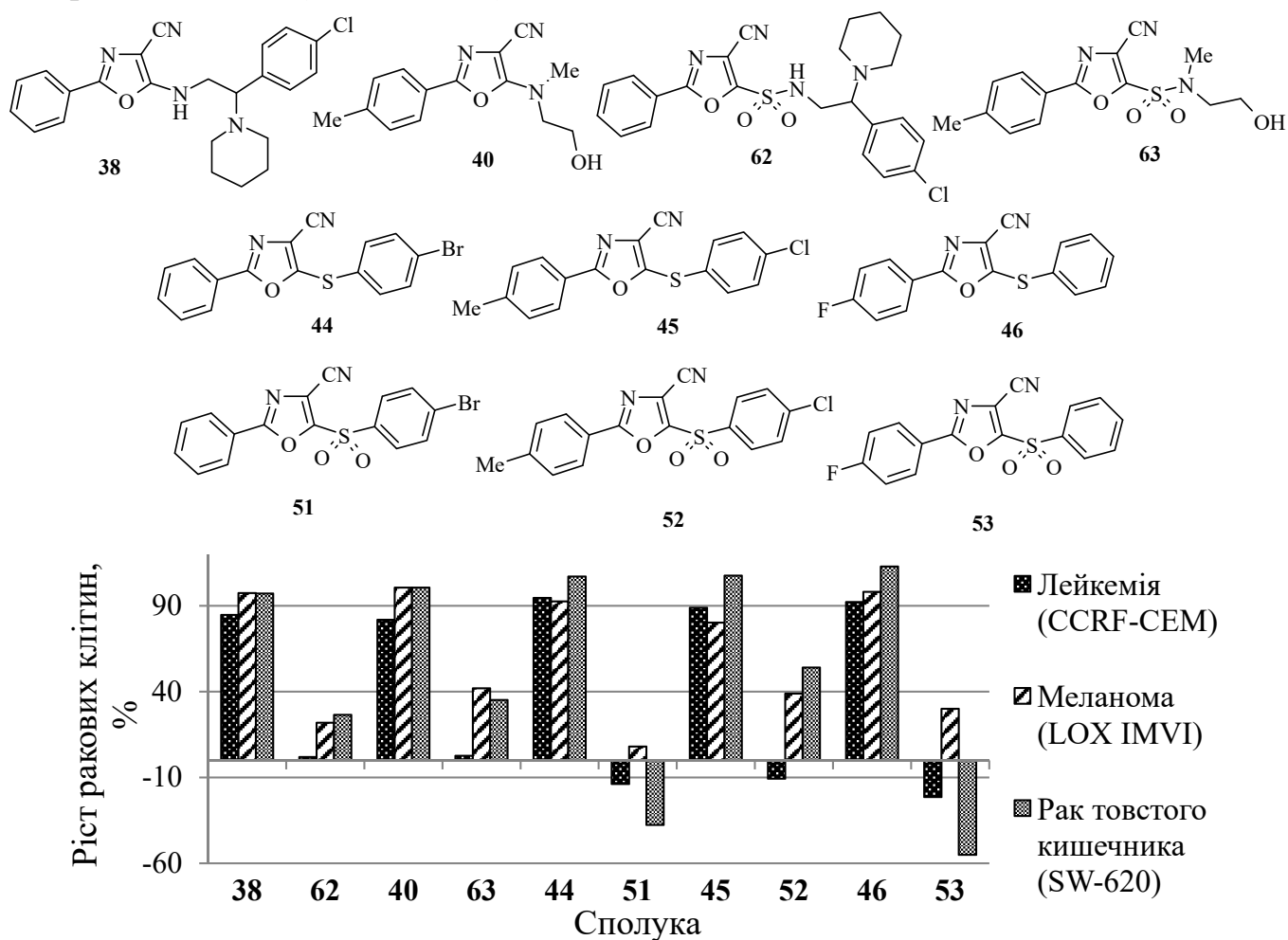


Рис. 4. Протиракова активність 5-аміно-1,3-оксазолів **38**, **40**, їх сульфоніламідних аналогів **62**, **63**; 5-арилсульфаніл-1,3-оксазолів **44-46** та їх 5-арилсульфонільних аналогів **51-53**.

На *рис. 4* наведено три лінії ракових клітин, які вказують на загальну закономірність залежності біологічної активності від донорно-акцепторних властивостей замісників у положенні 5 оксазольного кільця.

Для порівняння вибрано 1,3-оксазоли **38**, **40**, які містять у положенні 5 донорні амінні замісники, а також 1,3-оксазоли **62** і **63** з електроноакцепторними сульфоніламідними замісниками. Виявилось, що сульфоніаміди **62** і **63** показали високий рівень інгібування росту ракових клітин та цитостатичну дію, тоді як 5-амінопохідні оксазолу **38** і **40** продемонстрували низьку протипухлинну активність. При дослідженні мітотичної активності 5-сульфаніл- (**44-46**) і 5-сульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонітрилів (**51-53**) також спостерігалася кореляція рівня біологічної активності від донорно-акцепторних властивостей замісників у положенні 5 оксазольного циклу.

Зростання протипухлинного ефекту спостерігається також при заміні арильного замісника сполук **51**, **53**, **54** у положенні 2 оксазольного кільця на трет-бутильний (сполуки **56**, **57**).

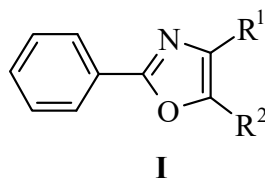
3.3. Квантово-хімічна оцінка донорно-акцепторних властивостей похідних 1,3-оксазолу

Цікаво було дослідити властивості 1,3-оксазольного кільця, які зумовлюють біологічний ефект, та знайти відповідні дескриптори, які б пояснювали зв'язок структура-активність, зображений на *рис. 4*. Серед дескрипторів, які описують біоактивність гетероциклів, є певні енергетичні індекси, пов'язані з відносним розташуванням граничних молекулярних орбіталей.

Якщо кільце 1,3-оксазолу бере участь у формуванні зв'язків із мішенню, то наявність донорних або акцепторних замісників зумовлює зміну енергії зв'язування сполуки із білком. Для оцінки донорно-акцепторних властивостей гетероциклів нами запропонований індекс ϕ_0 (див. *табл. 2*).

Таблиця 2

Енергії фронтальних орбіталей та індекс ϕ_0 похідних 1,3-оксазолу



Сполука I	R ¹	R ²	E _{ВЗМО}	E _{НВМО}	ϕ_0
93	H	H	-7.45	0.22	0.49
94	CN	H	-8.03	0.33	0.46
95	CN	Me ₂ N	-6.72	0.12	0.53
96	CN	PhS	-8.56	2.13	0.53
51	CN	PhSO ₂	-9.23	1.34	0.43

Примітка: $\phi_0 = (E_{НВМО} - \alpha) / (E_{НВМО} - E_{ВЗМО})$; α – енергія незв'язуючого π -рівня, який відповідає енергії $2p_z$ електрона в sp^2 -гібризованому атомі Карбону; $\alpha = -3.524$ eV.

Для встановлення можливого зв'язку між електронними характеристиками молекули та біологічною активністю, а саме – стабільністю комплексу «протеїн-ліганд», було проведено квантово-хімічні розрахунки модельних молекул **1** та розраховані енергії їх фронтальних орбіталей.

Перехід від референсної молекули **93** ($R^1 = R^2 = H$) до структур із акцепторними замісниками (CN (**94**) і SO₂Ph (**51**)) в 1,3-оксазольному циклі пов'язаний із зниженням $\phi_0 < 0.5$, а введення донорного замісника Me₂N або PhS у положення 5 оксазольного кільця (молекули **95**, **96**) зумовлює зростання донорно-акцепторного параметра $\phi_0 > 0.5$. Саме оксазол **51** з акцепторною фенілсульфонільною групою у положенні 5 проявив найвищу протиракову активність у порівнянні зі сполуками **95** і **96**.

3.4. Дослідження противірусної активності похідних 1,3-оксазолу

Противірусна активність досліджувалась у рамках міжнародної наукової програми Південного наукового центру США.

Результати противірусної активності показали різні значення індексів інгібування (EC₅₀), цитотоксичності (CC₅₀) та селективності (SI₅₀) щодо різних вірусних штамів. Виявлено груповий ефект похідних 2-арил-1,3-оксазолу щодо *Human papillomavirus 11* на клітинах HEK293 та виділено сполуки-лідери **60** (SI₅₀ = >12), **78** (SI₅₀ = >4) і **79** (SI₅₀ = >16), які перевищували дію *Cidofovir* (SI₅₀ = >1). Подібні дослідження щодо *Human papillomavirus 18* показали нижчу активність.

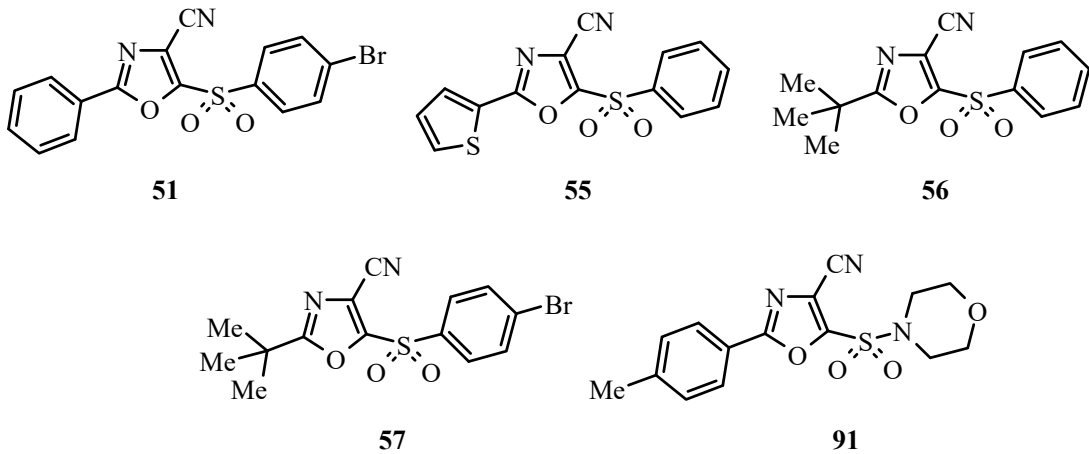
Відносно *Human cytomegalovirus* значний ефект проявили сполуки **40** (SI₅₀ = >3125) і **70** (SI₅₀ = >1818), які перевищували референс-препарат *Ganciclovir* (SI₅₀ = >463). Скринінг *in vitro* ряду похідних 1,3-оксазолу, який проводився на *Herpes simplex virus 1* штаму E-377, клітинної лінії HFF та *Varicella-Zoster virus* штаму Ellen, клітинної лінії HFF показав слабку противірусну дію речовин.

Дослідження противірусної активності похідних 1,3-оксазолу може бути перспективними для подальшого синтезу нових аналогів з вищою противірусною активністю та значною селективністю дії.

3.5. Дослідження впливу похідних 1,3-оксазолу на ріст та розвиток рослин ріпаку сорту Калинівський

У лабораторних умовах проведено порівняльний аналіз рістрегулюючої активності похідних оксазолу (сполуки **51**, **55-57**, **91**) та фітогормонів ауксинів: індолілоцтової кислоти (ІОК) та нафтилоцтової кислоти (НОК) за їх впливом на проростання насіння та ріст рослин ріпаку (*Brassica napus* L.) сорту Калинівський.

Досліджені сполуки виявляють подібну фітогормонам ауксином ІОК та НОК рістстимулюючу активність, покращуючи формування і розвиток кореневої системи та ріст пагонів при концентрації 10⁻⁹ М. Показник загальної кількості коренів підвищувався у середньому на 8-68 %, а показник довжини коренів – на 5-43 %, порівняно із показниками контрольних рослин, вирощених на дистильованій воді, та рослин, вирощених на водному розчині ауксинів ІОК та НОК (концентрація 10⁻⁹ М).



Крім того, спостерігалось значне підвищення вмісту хлорофілу а і б та каротиноїдів порівняно з аналогічними показниками контрольних рослин ріпаку. Найбільше збільшення вмісту фотосинтетичних пігментів спостерігалось у 21-добових листках рослин ріпаку, вирощених на водному розчині сполук **51**, **56** і **91**; вміст хлорофілу підвищувався у середньому: хлорофілу а - на 14-20 %, хлорофілу б - на 15-21 %, хлорофілів а+б – на 16–18 %.

ВИСНОВКИ

Результати дисертаційної роботи свідчать про те, що синтезовані 1,3-оксазоли із різними азото- та сірковмісними замісниками є цінними з точки зору як класичної органічної хімії, так і пошуку серед них біоактивних регуляторів. Такі сполуки є зручними об'єктами для встановлення взаємозв'язку структура-активність.

1. Синтезовано нові 4-функціональнозаміщені похідні 1,3-оксазолу із аміно-, сульфанільною, сульфонільною та сульфоніламідною групами в положенні 5 оксазольного кільця. Серед них 5-сульфонільні похідні проявили значну протипухлинну дію *in vitro* при однодозових та п'ятидозових дослідженнях, на відміну від 5-аміно- та 5-сульфанільних похідних.
2. Показано, що взаємодія 2-арил-5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбоксилатів з аміноазолами відбувається регіоселективно по ендочиклічному атому Нітрогену і при подальшій дії гідриду натрію через перегрупування Смайlsa утворюються нові [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они та [1,3]оксазоло[5,4-*d*]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они.
3. Серед синтезованих речовин знайдено сполуки-лідери – 5-арилсульфонільні та 5-сульфоніламідні похідні 4-ціано-1,3-оксазолу, для яких характерний високий рівень інгібування росту ліній ракових клітин, цитостатичний та цитотоксичний ефекти.
4. Порівняння результатів протипухлинної активності похідних 1,3-оксазолу з різними замісниками у положеннях 4 і 5 кільця виявило зв'язок донорно-акцепторного індексу ϕ_0 із рівнем протипухлинного ефекту сполук.
5. Серед нових похідних 1,3-оксазолу знайдено сполуки зі значною активністю щодо *Human papilomavirus 11* та *Human cytomegalovirus*.

6. Аналіз біометричних показників 21-добових рослин ріпаку показав, що 5-сульфоніларильні та 5-аміноссульфонільні похідні 1,3-оксазолу виявили стимулюючий вплив на ріст та розвиток рослин ріпаку.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Качаєва М. В. Синтез та вивчення протипухлинної активності нових похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів / М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, С. В. Попільніченко, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Хімія — 2016. — №23. — С. 11–18.
2. Kachaeva M. V. *In vitro* Activity of Novel 1,3-Oxazole Derivatives against Human Papillomavirus / M. V. Kachaeva, S. G. Pilyo, A. M. Kornienko, V. M. Prokopenko, V. V. Zhirnov, M. N. Prichard, K. A. Keith, G. Yang, H.-K. Wang, N. S. Banerjee, L. T. Chow, T. R. Broker, V. S. Brovarets // *Ibnosina J. Med. Biomed. Sci.* — 2017. — 9, №4. — P. 111–118.
3. Kachaeva M. V. Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents / M. V. Kachaeva, D. M. Hodyna, I. V. Semenyuta, S. G. Pilyo, V. M. Prokopenko, V. V. Kovalishyn, L. O. Metelytsia, V. S. Brovarets // *Comput. Biol. Chem.* — 2018. — 74. — P. 294–303.
4. Kachaeva M. V. 4-Oxazole-5-sulfonamides as novel promising anticancer lead compounds / M. V. Kachaeva, S. G. Pilyo, B. A. Demydchuk, V. M. Prokopenko, V. V. Zhirnov, V. S. Brovarets // *Int. J. Curr. Res.* — 2018. — 10, №5. — P. 69410–69425.
5. Kachaeva M. Synthesis of fused heterocycles from 2-aryl-5-(chlorosulfonyl)-1,3-oxazole-4-carboxylates and α -aminoazoles involving the Smiles rearrangement / M. Kachaeva, S. Pilyo, S. Popilnichenko, A. Kornienko, E. Rusanov, V. Prokopenko, V. Zhabrev, V. S. Brovarets // *Curr. Chem. Lett.* — 2018. — 7, №4. — P. 101–110.
6. Kachaeva M. V. Synthesis, characterization, and *in vitro* anticancer evaluation of 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles / M. V. Kachaeva, S. G. Pilyo, V. V. Zhirnov, V. S. Brovarets // *Med. Chem. Res.* — 2019. — 28, №1. — P. 71–80.
7. Obernikhina N. Topological Index of Conjugated Heterocyclic Compounds as Their Donor/Acceptor Parameter / N. Obernikhina, M. Kachaeva, V. Shchodryi, Y. Prostota, O. Kachkovsky, V. Brovarets, Z. Tkachuk // *Polycykl. Aromat. Comp.* — 2019. — №39. — P. 1–14.
8. Tsygankova V. Application of Oxazole and Oxazolopyrimidine as New Effective Regulators of Oilseed Rape Growth / V. Tsygankova, Y. Andrushevich, V. Kopich, O. Shtompel, Y. Veligina, S. Pilyo, M. Kachaeva, A. Kornienko, V. Brovarets // *Sch. Bull.* — 2018. — 4, №3. — P. 301–312.
9. Пат. на корисну модель 130920 UA, МПК А61Р 35/00 (2018.01) Застосування похідних 5-арилсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонітрилів як антиракових препаратів / Качаєва М. В., Пільо С. Г., Прокопенко В. М., Мітюхін О. П., Броварець В. С.; заявник та власник Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії

- ім. В.П. Кухаря Національної Академії наук України. — № u201808151; заявл. 23.07.2018; опубл. 26.12.18, Бюл. № 24, 2018 р.
10. Kachaeva M. V. Synthesis and antitumor activity of new 4,5-difunctionalized 1,3-oxazole derivatives / M. V. Kachaeva, V. M. Prokopenko, A. M. Kornienko, S. G. Pilyo, V. S. Brovarets // XXXII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. — Київ. — 2017. — С. 94.
 11. Качаєва М. В. Синтез та протипухлинна активність нових похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилу / М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, С. В. Попільніченко, В. М. Прокопенко, В. С. Броварець // IV Міжнародна заочна науково-практична конференція молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії». — Ніжин. — 2017. — С. 47–50.
 12. Качаєва М. В. Синтез та мітогична активність нових похідних 1,3-оксазолу / М. В. Качаєва, В. М. Прокопенко, А. М. Корнієнко, С. Г. Пільо, О. Д. Качковський, В. С. Броварець // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017». — Яремче. — 2017. — Д-13.
 13. Kachaeva M. V. Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of new 4,5-difunctionalized 1,3-oxazole derivatives / M. V. Kachaeva // XXXIII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. — Київ. — 2018. — С. 69.
 14. Качаєва М. В. Перегрупування Смайлса в ряду азолів / М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, В. М. Прокопенко, С. В. Попільніченко, А. М. Корнієнко, В. С. Броварець // V Міжнародна заочна науково-практична конференція молодих учених. — Ніжин. — 2018. — С. 62–66.
 15. Kachaeva M. V. Anticancer activity of new 1,3-oxazole derivatives: *in silico* and *in vitro* studies / M. V. Kachaeva, S. G. Pilyo, V. M. Prokopenko, A. M. Kornienko, O. D. Kachkovsky, V. S. Brovarets // 8th International conference “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (CNCH-2018) in memoriam of Prof. Valeriy Orlov. — Kharkiv. — 2018. — P. 47.

АНОТАЦІЯ

Качаєва М. В. Синтез та властивості нових біоактивних похідних 1,3-оксазолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.10 «Біоорганічна хімія». – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної Академії наук України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена синтезу нових біологічно активних 1,3-оксазолів із різними азото- та сірковмісними замісниками у положенні 5 оксазольного кільця, які є цікавими з точки зору біологічних властивостей та подальших хімічних перетворень.

Для більшості синтезованих нових 1,3-оксазолів була вивчена протипухлинна активність *in vitro* в Національному інституті раку США. Серед синтезованих речовин знайдено «структури-лідери» – це 5-арилсульфонільні та 5-сульфоніламідні

похідні 4-ціано-1,3-оксазолу, що характеризуються високим рівнем ефективного інгібування росту ліній ракових клітин, цитостатичною і цитотоксичною дією.

При порівнянні результатів протипухлинної активності подібних похідних 1,3-оксазолу, які містять різні донорні або акцепторні замісники у положеннях 4 і 5 кільця, виявлено зв'язок донорно-акцепторних властивостей із рівнем протиракового ефекту. Показано, що наявність електроноакцепторних груп сприяє підвищенню протипухлинної активності та чисельне вираження протиракової активності пропорційне значенню донорно-акцепторного параметра ϕ_0 .

За допомогою методів QSAR аналізу, молекулярного докінгу та COMPARE аналізу 5-аміно- та 5-сульфоніламідних похідних 1,3-оксазолу було запропоновано декілька мішеней протиракової дії (колхіцинзв'язуючий центр β -тубуліну, РНК полімераза, ДНК, білки BCL6 і Hsp90).

В результаті перегрупування Смайлса похідних 1,3-оксазол-5-сульфоніламідів з амінопіразольним або амінотриазольним фрагментами одержано нові трициклічні сполуки – [1,3]оксазол[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они та [1,3]оксазол[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(5*H*)-они.

Серед нових похідних 1,3-оксазолу знайдено перспективні сполуки для дослідження антивірусної активності щодо вірусу папіломи людини та цитомегаловірусу. Серед них варто шукати нові ефективні біорегулятори для покращення росту олійних культур.

Ключові слова: 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрили, 1,3-оксазол-5-сульфоніл хлориди, 4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфоніламідни, 2-заміщені 5-арилсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонітрили, циклізація, протипухлинна активність, селективність, кореляційний аналіз COMPARE, QSAR, молекулярний докінг, аміноазоли, перегрупування Смайлса, [1,3]оксазол[5,4-*d*]піримідини, противірусна активність, вірус папіломи, цитомегаловірус, донорно-акцепторні властивості, квантово-хімічні розрахунки, фронтальні рівні, середина енергетичної щілини, параметр ϕ_0 , ріст олійного ріпаку.

ABSTRACT

Kachaeva M. V. Synthesis and properties of new biologically active 1,3-oxazole derivatives. - Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of a Candidate of Chemical Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 02.00.10 "Bioorganic chemistry". – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the synthesis of new biologically active 1,3-oxazoles with different nitrogen and sulfur containing substituents at the 5 position of oxazole ring, which are interesting in terms of biological properties and subsequent chemical transformations.

For the most of newly synthesized 1,3-oxazoles their antitumor activity *in vitro* was studied at the United States National Cancer Institute. Among the synthesized substances, there are "leader structures" – 5-arylsulfonyl and 5-sulfonylamide derivatives of 4-cyano-

1,3-oxazole, characterized by high levels of effective inhibition of cancer cell growth, high cytostatic and cytotoxic effects.

When comparing the results of antitumor activity of similar 1,3-oxazole derivatives with various donor or acceptor substituents at the 4 and 5 positions, the connection of donor-acceptor properties with anticancer effect was revealed. It has been shown that the presence of electron-acceptor groups contributes to an increase in antitumor activity and the numerical expression of anticancer activity is proportional to the value of donor-acceptor parameter φ_0 .

Several anticancer targets (colchicine-binding center of β -tubulin, RNA polymerase, DNA, BCL6 and Hsp90 proteins) were proposed using QSAR analysis, molecular docking, and COMPARE analysis of 5-amino and 5-sulfonylamide 1,3-oxazole derivatives.

New tricyclic compounds – [1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-9(4*H*)-ones and [1,3]oxazolo[5,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-9(5*H*)-ones were obtained as a result of the Smiles rearrangement of 1,3-oxazole-5-sulfonylamides with aminopyrazole or aminotriazole moieties.

Among the new 1,3-oxazole derivatives, promising compounds have been found to investigate their antiviral activity against the human papillomavirus and cytomegalovirus. The new effective regulators to improve oilseed rape growth can be found among them.

Key words: 5-amino-1,3-oxazole-4-carbonitriles, 1,3-oxazole-5-sulfonyl chloride, 4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonamides, 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles, cyclization, anticancer activity, selectivity, COMPARE correlation analysis, QSAR, molecular docking, aminoazole, Smiles rearrangement, [1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine, antiviral activity, papillomavirus, cytomegalovirus, donor/acceptor properties, quantum-chemical calculations, frontier levels, middle energy gap, parameter φ_0 , oilseed rape growth.