

УДК 547.398.1:547.461.3

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ АРИЛ-ТА ГЕТЕРИЛАМІДІВ 5-ФЕНІЛ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ-ТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода, К.С.Рядних, В.О.Янченко, А.М.Демченко*

Національний фармацевтичний університет

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua

* Інститут фармакології та токсикології АМН України

Ключові слова: синтез; арил- та гетериламіди 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти; антиконвульсанти

Синтезовані арил- та гетериламіди 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти. Структура підтверджена методом ЯМР¹H-спектроскопії. Обговорюються фізико-хімічні та фармакологічні властивості синтезованих речовин.

THE PURPOSEFUL SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES ON THE BASIS OF ARYL- AND HETERYLAMIDES 5-PHENYL-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL-THIOACETIC ACID

V.A.Georgiyants, L.O.Perekhoda, K.S.Ryadnykh, V.O.Yanchenko, A.M.Demchenko

The series of aryl- and heterylamides 5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thioacetic acid has been synthesized. The structure has been confirmed by the method of NMR¹H-spectroscopy. Physical, chemical and pharmacological properties of the substances synthesized are discussed.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННИЙ СИНТЕЗ НОВИХ БІОЛОГІЧЕСКИ АКТИВНИХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ АРИЛ- И ГЕТЕРИЛАМИДОВ 5-ФЕНИЛ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ-ТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ

В.А.Георгіянц, Л.О.Перехода, К.С.Рядних, В.О.Янченко, А.М.Демченко

Синтезовані арил- та гетериламіди 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіо-ацетатної кислоти. Структура підтверджена методом ЯМР¹H-спектроскопії. Обсуджуються фізико-хімічні та фармакологічні властивості синтезованих речовин.

Однією з найважливіших задач сучасної медицини є створення низькотоксичних та ефективних лікарських засобів. Найбільш розповсюдженим шляхом до рішення подібних проблем є хімічна модифікація органічних речовин, у яких вже знайдена фармакологічна активність. Аналіз даних літератури показав, що на сьогодні похідні оксадіазолу продовжують залишатись у центрі уваги науковців як потенційні протигрибкові [1, 2], антимікробні та протитуберкульозні [3-5], а також протизапальні [6] засоби.

Літературні дані останніх років свідчать, що серед похідних оксадіазолу знайдено також групу перспективних антиконвульсантів [7]. Вченими [8] було розроблено та синтезовано серію нових 2-заміщених-5-(2-бензилтіофеніл)-1,3,4-оксадіазолів, які являють собою агоністи бенздіазепінових рецепторів. Серед групи нових 2-заміщених-5-(2-бензил-оксифеніл)-1,3,4-оксадіазолів, в яких у порівнянні з описаними вище речовинами атом сірки було замінено на кисень, виявлені сполуки, що виявляють антиконвульсивну активність на обох судомних моделях у тварин — максимальних електрошокових та підшкірних пентилентетразолових [9].

Авторами [10] в продовження цих робіт, ґрунтуючись на раніше одержаних результатах, було синтезовано серію нових 2-заміщених-5-[2-(2-фторфеноксифеніл)-1,3,4-оксадіазолів], які за результатами фармакологічного скринінгу також виявили здатність скорочувати судоми, викликані максимальним електрошоком та пентилентетразолом. Значну протисудомну дію виявляють також похідні 2-[(3-бутоксифеніл)метил]-5-феніламіно-1,3,4-оксадіазолу [11]. Виходячи з цього, виглядає досить перспективним розширення пошуку потенційних БАР серед похідних оксадіазолу. Крім простіших анілідів, ми синтезували також похідні, що містять гетерильні залишки, які за даними літератури створюють передумови для прояву речовиною широкого спектра біологічних властивостей [12].

Синтез вихідного 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу (1) здійснено за відомою методикою — взаємодією гідразиду 2-фенілацетатної кислоти з тіофосгеном у лужному середовищі [13, 14]. Висока реакційна здатність одержаного 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу дозволяє досить легко модифікувати його структуру шляхом алкілування. У представленій роботі продовжено досліджен-

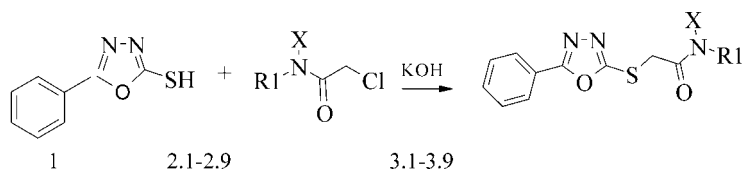


Схема 1

ня реакції алкілювання 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу. Як алкілюючі агенти нами були використані N-арил(гетерил)заміщені α -хлорацетаміди, що були одержані дією хлорацетилхлориду на відповідні аміни в толуолі до повного виділення хлороводню із реакційної суміші.

Алкілювання 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу проводили за стандартних умов у водно-спиртовому середовищі в присутності еквімолярної кількості KOH. 5-Феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазол (1) вводили у реакцію алкілювання N-арил(гетерил)заміщеними α -хлорацетамідами (2.1-2.9) відповідно до схеми 1.

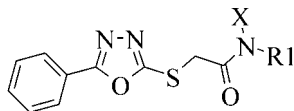
У результаті експериментальних досліджень встановлено, що алкілювання тіольної групи 5-фе-

ніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу N-арил(гетерил)заміщеними α -хлорацетамідами добре перебігає у середовищі метанолу в присутності надлишку KOH. Після кип'ятіння протягом однієї години розчинник видаляли. Утворені арил- та гетериламіди 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти **3.1-3.9** були отримані з добрими виходами та являють собою білі кристалічні сполуки, які добре розчиняються в етиловому спирті при нагріванні та в неполярних розчинниках (бензені, толуені, о-ксилені).

У спектрах ЯМР ^1H одержаних арил- та гетериламідів 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти **3.1-3.9** присутні загальні сигнали: синглет метиленової групи, пов'язаної з електронегатив-

Таблиця 1

Характеристики синтезованих речовин загальної формули



Сполука	NXR1=		Вихід, %	Т.пл., °C	Брутто-формула	% N вир. знайд.	% S вир. знайд.
3.1			60	159-160	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	$\frac{12,91}{13,13}$	$\frac{9,85}{10,01}$
3.2			58	140-1	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S ₂	$\frac{9,47}{9,67}$	$\frac{14,46}{14,66}$
Сполука	R	R ¹	Вихід, %	Т.пл., °C	Брутто-формула	% N вир. знайд.	% S вир. знайд.
3.3	4-C ₂ H ₅	H	70	124-5	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	$\frac{12,30}{12,49}$	$\frac{9,45}{9,67}$
3.4	4-OCHF ₂	H	73	140-1	C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S	$\frac{11,69}{11,80}$	$\frac{8,92}{8,98}$
3.5	4-COOC ₂ H ₅	H	76	160-1	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	$\frac{10,96}{11,99}$	$\frac{8,36}{8,54}$
3.6	2-CH ₃	3-CH ₃	71	138-9	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	$\frac{12,38}{12,48}$	$\frac{9,45}{9,57}$
3.7	2-Cl	6-Cl	70	145-6	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	$\frac{11,05}{11,35}$	$\frac{8,43}{8,63}$
3.8	3-Cl	4-Cl	69	163-4	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	$\frac{11,05}{11,34}$	$\frac{8,43}{8,65}$
3.9	2-Cl	5-CF ₃	68	130-1	C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₃ O ₂ S	$\frac{10,15}{10,35}$	$\frac{7,75}{7,86}$

Таблиця 2

Хімічні зсуви (δ , м.ч.) протонів у спектрах ЯМР¹H арил- та гетериламідів
5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти (3.1-3.9)

Сполука*	Ar-H (Ph), 5H, м	Ar-H інш.	SCH ₂ 2H, с	CONH 1H, с	Сигнали протонів інших функціональних груп
3.1	7,27-7,82, м, 10H		4,01	10,62	4,98, 2H, д, CH ₂ Ph
3.2	7,50-7,94	-	4,30, 4H, с (+OCH ₂)	11,62	1,31, 3H, т, CH ₃
3.3	7,52	7,07; д 2H; 7,98, д, 2H	4,25	10,12	2,49, 2H, к, CH ₂ , 1,23, 3H, т, CH ₃
3.4	7,61	7,07, д 2H; 7,95, д 2H	4,27	10,13	2,50, 2H, с, CH ₂
3.5	7,51-7,67	7,95, дд 4H	4,30, 4H, с (+OCH ₂)	10,52	1,38, 3H, т, CH ₃
3.6	6,99, м 2H; 7,55, с, 3H	7,28, м 1H; 7,98, с, 2H	4,28	9,58	2,12, 3H, с, CH ₃ 2,28, 3H, т, CH ₃
3.7	7,41-7,55	7,28, м 1H; 7,98, с, 2H	4,32	10,11	-
3.8	7,52	7,91 м, 3H	4,27	10,48	-
3.9	7,52	7,97; д 2H; 8,38, с, 1H	4,41	9,96	-

ним атомом сульфуру SCH₂ в області δ 4.01-4.40 м.ч., та синглет амідної групи при δ 9.58-11.6 м.ч. До сигналів ароматичних протонів базової молекули додаються сигнали ароматичних протонів уведених анілідних залишків, внаслідок чого зростає їх інтенсивність та ускладнюється характер [15]. Ароматичні протони п-заміщених похідних 3.3-3.5 очікувано проявляються у вигляді дублету дублетів [15]. На користь відсутності домішки вихідного 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу в спектрах ЯМР¹H одержаних структур свідчить зникнення синглету меркаптогрупи при δ 5.3-6.4 м.ч. [15].

Для планування фармакологічного скринінгу нами було проведено попередній прогноз фармакологічної активності синтезованих речовин за

допомогою програми PASS [16]. З результатів обробки даних ми обирали тільки ті види дії, індекс активності за якими перевищував 50%. Встановлено, що ця група речовин має вірогідність прояву різних видів фармакологічної активності — антиатеросклеротичної, анорексигенної, протизапальної (табл. 3).

Особливої уваги заслуговує, на нашу думку, прогноз вірогідності прояву спазмолітичної папавериноподібної активності: всі синтезовані речовини можуть виявити цей вид фармакологічної дії, а індекс активності синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 0,613 до 0,762 (табл. 3).

Як показали дані прогнозу, синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого вивчення їх біологічної активності.

Таблиця 3

Дані прогнозу фармакологічної активності, розраховані за допомогою програми PASS (індекси активності)

Сполука*	Активність													
	інгібітор передачі сигналів	агоніст кальцієвих каналів	антиастматичний	лікування запалення Боуєла	лікування атеросклерозу	спазмолітик, папавериноподібний	агоніст ЦАМФ	інгібітор проникності мембран	анорексигенна	антагоніст кальмодуліну	антагоніст цілісності мембран	підкислюючий агент (не гастро)	протизапальна	антидіабетична
3.1				0,520	0,520	0,762			0,511					
3.2		0,779	0,564			0,564	0,686	0,834			0,883			
3.3				0,582	0,572	0,831								
3.4					0,652	0,781								
3.5						0,797	0,529							
3.6	0,540				0,525	0,748								
3.7					0,602	0,566			0,517	0,643		0,582		
3.8				0,591	0,580	0,841			0,514					
3.9						0,613							0,532	0,588

Експериментальна частина

Спектри ЯМР¹H синтезованих речовин знято на приладі Varian Mercury-VX-200, розчинник — ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі δ (м.д.). Елементний аналіз проведено на автоматичному аналізаторі “СNH” модель EA 1108 “Carlo Erba”.

Арил-та гетериламіди 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти (загальна методика)

До розчину 0,01 Моль 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу (1) в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 0,015 Моль калію гідроксиду. Після цього приливають розчин 0,01 Моль відповідного N-арил(гетерил)заміщеного α-хлорацетаміду (2) в 30 мл метанолу. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після

закінчення реакції реакційну суміш упарюють до суха. Сухий залишок розтирають у 150 мл води, осад відфільтровують, висушують. Перекристалізують з етанолу.

Висновки

1. Взаємодією 5-феніл-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з N-арил(гетерил)заміщеними α-хлорацетамідами були синтезовані арил- та гетериламіди 5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти.

2. Будова отриманих сполук доведена методом ЯМР¹H-спектроскопії.

3. Проведений комп'ютерний прогноз фармакологічної активності за допомогою програми PASS.

4. За даними прогнозу фармакологічної активності синтезовані сполуки є перспективними об'єктами для подальшого поглибленого вивчення їх біологічної дії.

Література

1. Fang Liu, Xiao-Qiong Luo, Bao-An Song et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №7. — P. 3632-3640.
2. Cai-Jun Chen, Bao-An Song Yang, Guang-Fang Xu et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, №12. — P. 3981-3989.
3. Joshi S.D., Vagdevi P.H.M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №9. — P. 1989-1996.
4. Shashikant V. Bhandari, Kailash G. Bothara // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №4. — P. 1822-1831.
5. Maria Grazia MamoloDaniele Zampieri, Luciano Vio // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №12. — P. 3797-3809.
6. Shashikant V. Bhandari, Kailash // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №4. — P. 1822-1831.
7. Altintas H., Ates O., Uyde-Dogan B.S. et al. // *Arzneimittelforschung.* — 2006. — Vol. 56, №3. — P. 239-248.
8. Afshin Zarghi, Mehrdad Faizi, Bijan Shafaghi et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №12. — P. 3126-3129.
9. Afshin Zarghi, Sayyed A. Tabatabai, Mehrdad Faizi et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №7. — P. 1863-1865.
10. Ali Almasirad, Sayyed A. Tabatabai, Mehrdad Faizi et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2004. — Vol. 14, №24. — P. 6057-6059.
11. Hatice N. Dogan, Arzu Duran, Sevim Rollas et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10, №9. — P. 2893-2898.
12. Tritsa P., Papadaki-Valiraki A., Siatra-Papastaikoudi T. et al. // *Ann. Pharm. Fr.* — 1989. — Vol. 47, №5. — P. 296-303.
13. Kumar H., Javed S.A., Khan S.A., Amir M. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 42, №5. — P. 2688-2698.
14. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1996. — 442 с.
15. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry.* — 3-rd ed. — John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002. — 258 p.
16. ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html

Надійшла до редакції 05.11.2008 р.