

## СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ 5 ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОЭТИЛ-1,3,4- ТИАДИАЗОЛА

Перехода Л.А., Сыч И.В., Гриневич Л.А., Еремина З.Г., Драпак И.В.

*Национальный фармацевтический университет, кафедра медицинской химии, г. Харьков*

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра общей, бионеорганической и физколлоидной химии, г. Львов*

**Ключевые слова:** синтез, 1,3,4-тиадиазол,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопия, PASS-online прогноз.

**Резюме:** С целью получения новых биологически активных соединений синтезированы новые 5 замещенные производные 2-тиоэтил-1,3,4-тиадиазола. Структура синтезированных соединений подтверждена методом  $^1\text{H}$  ЯМР - спектроскопии. Обсуждаются физико-химические свойства и фармакологический потенциал синтезированных соединений.

**Resume:** New derivatives of 5-substituted 2-thioethyl-1,3,4-thiadiazole was synthesized with a purpous to obtain new biologically active compounds. The structures of the synthesized compounds confirm  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy. We discuss the physical and chemical properties and pharmacological potential of the synthesized compounds.

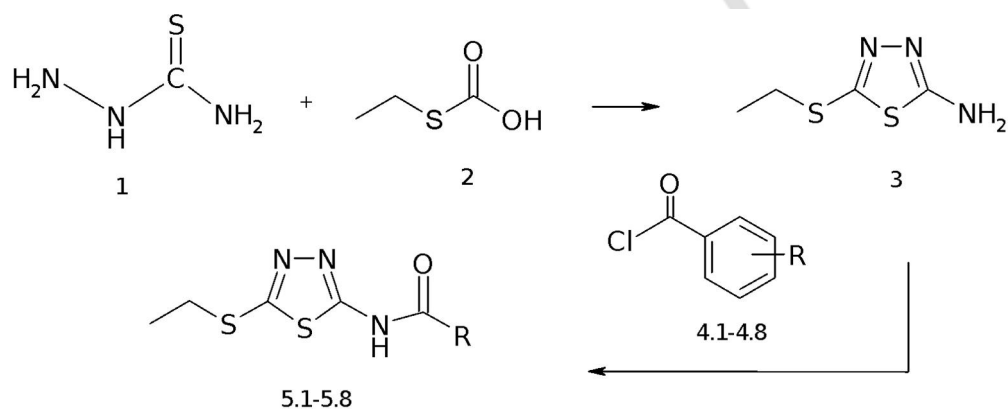
**Актуальность.** В последние годы значительно увеличилось количество исследований, направленных на изучение серосодержащих азаетероциклических соединений, в частности, производных 1,3,4-тиадиазола, поскольку данная группа веществ проявляет широкий спектр биологической активности [1-2].

**Цель.** Целью данной работы является синтез новых соединений производных 1,3,4-тиадиазола, изучение их физико-химических свойств и прогноз биологической активности.

**Задачи.** 1. Синтез ряда соединений производных 2-амино-5-тиоэтил-1,3,4-тиадиазола. 2. Изучение физико-химических свойств и прогноз биологической активности с помощью программы *PASS online* данных соединений. 3. Проведение комплекса исследований, направленных на получение экспериментальных данных о молекулярном строении 5 замещенных производных 2-тиоэтил-1,3,4-тиадиазола методом ЯМР спектроскопии. Анализ полученных результатов.

**Материалы и методы.** Синтез исходного соединения 5-амино-2-тиоэтил-1,3,4-тиадиазола **3** проводили путем взаимодействия в эквимольных количествах тиосемикарбазида **1** и 2-этилтиопропановой кислоты **2** в присутствии концентрированной сульфатной кислоты. Реакционную смесь нагревали до  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  на протяжении 3 часов. После получения осадка его отделяли декантацией, разбавляли водой и нейтрализовали 10% раствором натрия гидроксида до слабощелочной реакции.

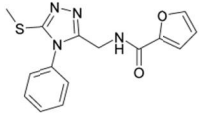
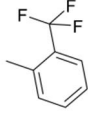
Полученный 5-амино-2-тиоэтил-1,3,4-тиадиазол **3** без дополнительной очистки растворяли в безводном пиридине, добавляли хлорангидрид соответствующей кислоты **4.1-4.8** и нагревали до температуры  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течении 30 минут. После получения осадка, смесь выливали в воду, подкисленную хлористоводородной кислотой до  $\text{pH}=3-3,5$ . Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Реакцию проводили в соответствии со схемой [3]:



Как показали результаты проведенных исследований, полученные целевые соединения **5.1-5.8**, имеют достаточно удовлетворительные выходы и чистоту. Результаты исследований приведены в таблице 1:

**Таблица 1.** Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто-формула	%, N		%, S	
					Вычисл.	Найд.	Вычисл.	Найд.
5.1		72	252-254	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>4</sub>	18,49	18,47	28,24	28,19
5.2		70	260-264	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>4</sub>	16,46	15,46	25,11	25,10
5.3		75	202-204	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>4</sub>	16,64	16,63	25,39	25,38
5.4		80	210-212	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	16,60	16,58	16,29	16,28
5.5		73	200-204	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>	18,51	18,50	18,16	18,15

5.6		79	133-135	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	19,55	19,53	19,17	19,16
5.7		71	136-138	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	12,61	12,60	19,24	19,23
5.8	CH <sub>2</sub> Cl	72	236-240	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>	17,68	17,67	26,98	26,96

Строение полученных соединений **5.1-5.8** доказывали методом <sup>1</sup>H ЯМР - спектроскопии.

Для данной группы новых соединений **5.1-5.8** с целью оптимизации экспериментального фармакологического скрининга проведен прогноз биологической активности с использованием компьютерной программы *PASS-online*.

Нами были оценены все виды биологической активности, вероятность проявления которых выше 50% [4,5]. По результатам исследований, для данных соединений прогнозируется наличие преимущественно противоопухолевой активности. Также они перспективны как ингибиторы бета-лактамазы и блокаторы кальциевых каналов. Результаты прогноза биологической активности (индексы Pa) синтезированных соединений приведены в таблице 2.

**Таблица 2.** Индексы активности (Pa) синтезированных соединений

Соединение	С-ингибитор транспорта АТФазы	Ингибитор фактора STAT3 транскрипции	Ингибитор фактора STAT транскрипции	Ингибитор фактора транскрипции	Ингибитор цититидиндезаминазы	FM O1 субстрат	Ингибитор Кальпаина	Ингибитор бета-лактамазы	Блокатор кальциевых каналов
5.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.2	0,744	0,727	0,671	0,539	0,528	0,529	0,504	-	-
5.3	0,687	0,546	-	-	-	-	-	-	-
5.4	-	0,526	0,503	-	0,803	-	0,569	0,509	0,505
5.5	-	-	-	-	0,704	-	0,544	-	0,539
5.6	-	-	-	0,567	0,910	-	0,636	0,606	0,647

5.7	0,697	-	-	-	-	-	-	-	-
5.8	0,889	-	-	-	-	-	-	-	-

**Результаты и их обсуждение.** Все полученные соединения после перекристаллизации из этилового спирта представляют собой кристаллические вещества, имеющие четкие температуры плавления и растворимы в большинстве органических растворителей. Синтезированные соединения в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР имеют общие синглетные сигналы NH-амидного протона в слабом поле в интервале от 8,05 – 10,29 м.д. и общие сигналы этильных протонов в области 1,35 м.д. и 3,1 м.д.

Спектры всех соединений имеют также общие сигналы ароматических протонов, которые регистрируются в области 7,5-7,8 м.д.

**Выводы.** 1. Синтезировано 8 новых производных 5 замещенных производных 2-тиоэтил-1,3,4-тиадиазола. 2. Методом  $^1\text{H}$  ЯМР -спектроскопии доказана структура и исследованы физико-химические свойства новых соединений. 3. Проведен прогноз биологической активности синтезированных соединений и выделены основные перспективные направления экспериментального фармакологического скрининга.

#### Литература.

1. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents. / J. Sun, Y. Yang, W. Li et al. // Bioorg Med Chem Lett – 2011. – Vol. 21, № 20. – P. 6116–6121.

2. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential antitumor agents / P. Mullick, S. A. Khan, S. Verma, and O. Alam. // Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 1011–1016.

3. Synthesis of Novel 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazoles: Structural Requirements Necessary for Anticonvulsant Activity / Harish Rajak, Navneet Aggarwal, Sushil Kashaw, Murli Dhar Kharya, Pradeep Mishra // Journal of the Korean Chemical Society. – 2010. Vol. 54, № 1. P. 158–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.5012/jkcs.2010.54.01.158>

4. [ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html](http://ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html)

5. Top 200 medicines: can new actions be discovered through computer-aided prediction? / V. Poroikov, D. Akimov, E. Shabelnikova et al. // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 327–344.