

УДК 615.276:547.789:542.91

Ю.Л. Шенета<sup>1</sup>, М.І. Лелюх<sup>2</sup>, О.М. Роман<sup>2</sup>, Б.С. Зіменковський<sup>2</sup>, Р.Б. Лесик<sup>2</sup>**СИНТЕЗ S-АЛКІЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ТІОЛУ З ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ**Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова<sup>1</sup>,  
м. Вінниця, УкраїнаЛьвівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>2</sup>,  
м. Львів, Україна

e-mail: lelyukh.m@gmail.com

**Резюме:** В результаті циклізації гідразидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислот під дією дисульфиду карбону в середовищі спиртового розчину калію гідроксиду одержано відповідні 5-заміщені 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли. Подальшу хімічну модифікацію проводили в реакціях S-алкілювання з N-заміщеними 2-хлороацетамідами на основі ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів та похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу, що дозволило отримати групу S-алкільованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним та 1-(4-ізобутилфеніл)етильним фрагментами в молекулах. Структуру синтезованих сполук підтверджено спектроскопією ПМР та елементним аналізом.

**Ключові слова:** синтез, диклофенак, ібупрофен, 1,3,4-оксадіазол-2-тіол, S-алкілювання.

**Вступ.** Одним з ефективним напрямків пошуку нових потенційно активних сполук є оптимізація вже відомих структур зі збереженням або підсиленням їх фармакологічного профілю та зниженням токсичних параметрів. Концептуально новим підходом до створення ефективних сполук з протизапальною дією та низькими ульцерогенними характеристиками є одержання структурних аналогів відомих нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), так званих «nitric oxide-releasable prodrugs»<sup>18,27</sup>, здатних трансформуватись в організмі з утворенням відповідного НПЗЗ та вивільненням азоту (II) оксиду NO. Одним із перших серед зазначеної групи сполук, відомих також як *NO-NSAID* (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) або *CINODs* (*cyclooxygenase inhibitory NO donors*), являється похідне диклофенаку – нітрофенак<sup>1,12</sup> **I**.

Для неконденсованих систем, що поєднують в молекулах залишок диклофенаку з іншими фрагментами, зокрема фенілаланіну<sup>13</sup> **II**, оксадіазолу<sup>30</sup> **III**, тіадіазолу<sup>2</sup> та тріазолу<sup>2</sup> характерною є анальгетична та протизапальна активність. Крім того, серед тріазолзаміщених похідних диклофенаку ідентифіковано сполуки, що проявили групову ефективність відносно штаму H<sub>37</sub>Rv *Mycobacterium tuberculosis* зі значеннями мінімальної інгібуючої концентрації (МІС) в діапазоні 0,2-3,125 μM<sup>8</sup>. Гетерилзаміщені похідні ібупрофену з оксадіазольним<sup>26</sup> **IV**, бензімідазольним<sup>3</sup> **V** та тріазольним<sup>22</sup> фрагментами також

проявляють протизапальну активність, аналогічний фармакологічний ефект спостерігається у метилового ефіру ібупрофену<sup>21</sup> **VI** та його діамідів<sup>4</sup> на основі етилендіаміну та бензатину. Для сполук, в основі хімічної структури яких знаходиться каркас ібупрофену, характерною також є імуномодуюча<sup>3</sup>, антимікробна<sup>26</sup>, ноотропна та нейропротекторна<sup>7</sup> дії, серед них також відомі інгібітори *FAAH*<sup>5</sup> (*fatty acid amide hydrolase*). Встановлено, що кон'югація з аскорбіновою кислотою сприяє кращому проходженню ібупрофену через гематоенцефалічний бар'єр за рахунок транспортних систем *GLUT<sub>1</sub>* та *SVCT<sub>2</sub>*, відповідальних за перенесення вітаміну С, що значно підвищує біодоступність препарату до тканин головного мозку і робить можливим його застосування для лікування захворювань центральної нервової системи (ЦНС)<sup>9</sup>.

Як відомо, більшість НПЗЗ є органічними кислотами, що обумовлює певні особливості їх окремих фармакокінетичних параметрів, серед яких розподіл в організмі, а також ульцерогенну дію та недиференційований вплив на біосинтез як запальних простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2, так і фізіологічно важливих (інгібування ЦОГ-1)<sup>6,17,19,20</sup>. Перспективним напрямком удосконалення «лікоподібних» молекул, що дозволить зберегти або посилити їх фармакологічний потенціал, є модифікація карбоксильної групи в 1,3,4-оксадіазольний цикл, який вважається її біоізостером<sup>14</sup> і водночас позбавлений зазначе-

них побічних ефектів. Крім того, ядро 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу є відомим фармакофорним фрагментом, що входить до складу сполук з протигрибковою<sup>23,24</sup> **VII**, протипухлинною<sup>10,28</sup> **VIII**, протівірусною<sup>15,25</sup> **IX** та антиоксидантною<sup>29</sup> **X** активностями.

**Мета дослідження.** Синтез та дослідження фізико-хімічних характеристик нових *S*-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним та 1-(4-ізобутилфеніл)етильним фрагментами в положенні 5.

**Матеріали та методи дослідження.** Гідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислот отримали з диклофенаку натрію та ібупрофену, відповідно, за відомими методиками<sup>11,22</sup>. Синтетичні дослідження проведені з

використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією протонного магнітного резонансу (ПМР). Температури плавлення визначали на поляризаційному мікроскопі «NAGEMA-K8», оснащеному нагрівальним столиком «Boetius», за допомогою цифрового термометра «Ama-digit ad 14 th» при швидкості нагрівання 4°C/хв. Елементний аналіз виконували на елементному аналізаторі «Perkin-Elmer 2400, Series II, CHN analyzer». Спектри ПМР вимірювались на приладі «Varian VXR-400», розчинник DMSO-*d*<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан.

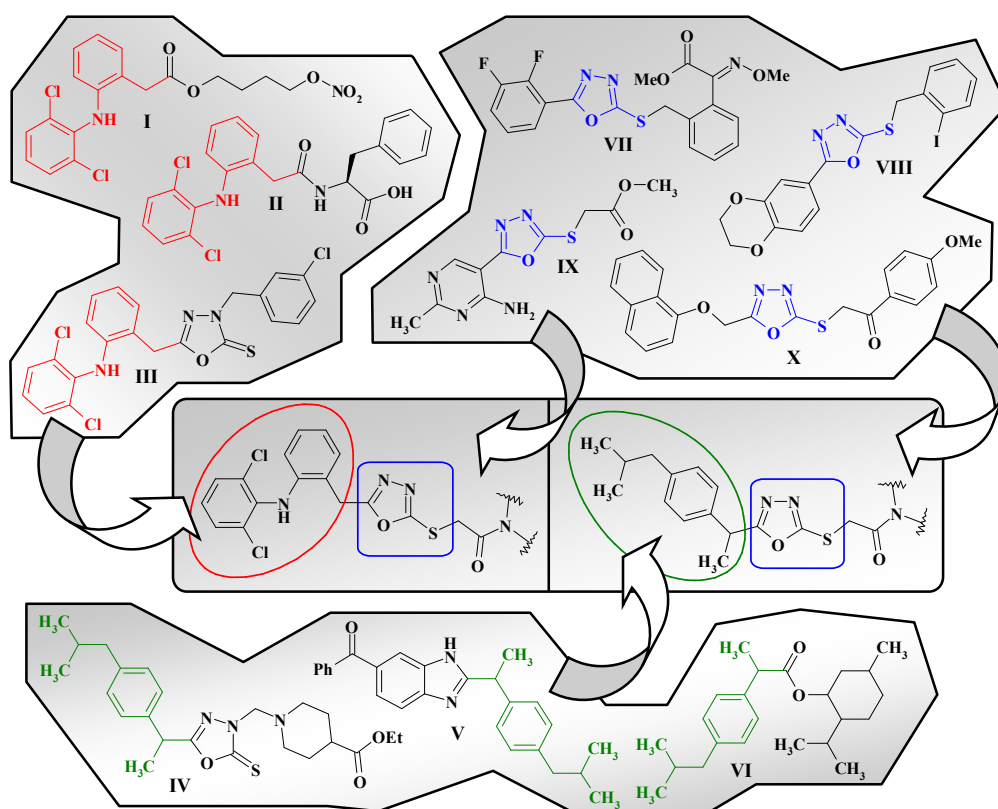


Рис. 1. Обґрунтування синтезу неконденсованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену на основі їх фармакологічного потенціалу

**Результати дослідження та їх обговорення.** Відомим та ефективним методом одержання похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу на основі гідразидів карбонових кислот є циклізація останніх під дією дисульфіду карбону при нагріванні в середовищі спиртового розчину лугів<sup>16</sup>. Даний підхід успішно реалізовано з використанням гідразидів диклофенаку та ібупрофену як вихідних реагентів, які в наведених умовах з наступним підкисленням кислотою хлоридною розведеною у-

ворюють відповідні 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним **1a** та 1-(4-ізобутилфеніл)етильним **1b** фрагментами в положенні 5 (схема 1).

Подальші хімічні перетворення проводили в реакціях *S*-алкілювання сполук **1a-b** шляхом генерування *in situ* їх калійних солей в спиртовому середовищі. В якості алкілюючих реагентів використано ряд *N*-арил(гетерил)заміщених 2-хлороацетамідів на основі ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів та по-

хідних 2-аміно-5-бензилтіазолу, що дозволило отримати групу *S*-алкільованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з 2-(2,6-дихлофеніламіно)бензильним та 1-(4-ізобутилфе-

ніл)етильним фрагментами в молекулах **2a-c**, **3a-e** та **4a-d** (схема 2).

Схема 1.

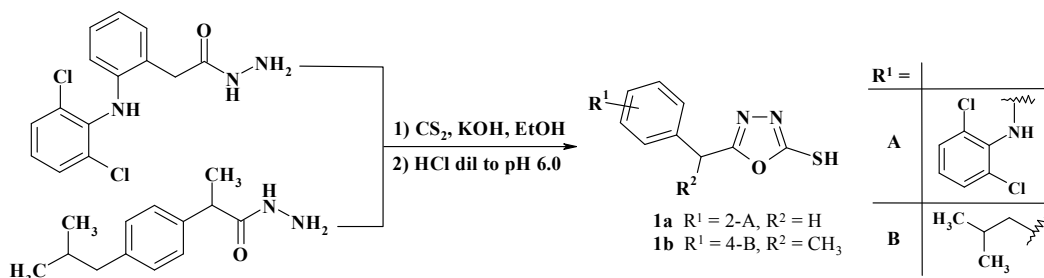
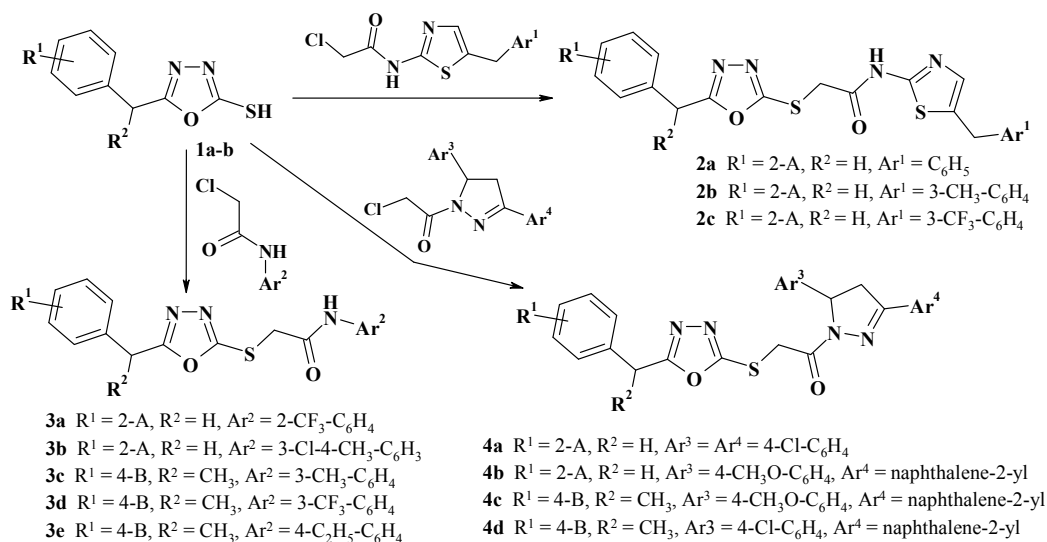


Схема 2



Структура синтезованих сполук підтверджує спектрами ПМР, характеристики яких наведені в експериментальній частині. На спектрах ПМР ізобутильний радикал для сполук із фрагментом ібупрофену (**1b**, **3c-e**, **4c**) утворює два синглети в області 0,80-0,88 м.ч. для метильних груп, мультиплет для СН-групи в діапазоні 1,72-1,86 м.ч. та дублет, що відповідає метиленовій групі, при 2,36-2,43 м.ч. Протони  $\alpha$ -арилзаміщеної етильної групи ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> в положенні 5-оксадіазольного циклу (сполуки **1b**, **3c-e**, **4c**) утворюють дублет в області 1,54-1,64 м.ч. та кватрет при 4,30-4,42 м.ч. з характерними константами спінової взаємодії  $J=7.0-7.2$  Hz. Фрагмент диклофенаку на спектрах ПМР сполук **1a**, **2a**, **2c**, **3a-b** та **4a-b** утворює субспектр з трьох дублетів та трьох триплетів у ділянці 6,19-7,53 м.ч., що відповідають ароматичним протонам, та синглету для NH-протону дифеніламіногрупи. Сигнал двох протонів метиленової групи бензильного фрагменту в положенні 5 оксадіазольного циклу проявляється у вигляді синглету при 4,26-4,36 м.ч. (**1a**, **2a**, **2c**, **3a-b**, **4a-b**). Метиленовій групі в положенні 5 тіазольного циклу відповідає синглет при

4,09 м.ч. (**2a**), який дещо дезекранований в область слабого магнітного поля при 4,22 м.ч. на спектрі сполуки **2b**, що можна пояснити впливом просторово орієнтованої трифторметильної групи фенільного радикалу. Водночас, метиленова група фрагменту SCH<sub>2</sub>CO характеризується синглетом при ~4,20-4,29 м.ч. (**2a**, **2c**, **3a-e**) або двома дублетами в області 4,59-4,76 м.ч. у випадку *N*-піразолінзаміщених тіоацетамідів (**4a-c**), що свідчить про їх магнітну нееквівалентність. Для сполук **4a-c** наявний характерний субспектр піразолінового циклу з AMX-системою фрагменту CH<sub>2</sub>CH, кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів при 3,24-3,32 м.ч., 3,89-4,01 м.ч. та 5,57-5,58 м.ч. Сигнал протону амідної групи CONH характерний синглетом або широким синглетом в ділянці слабого магнітного поля при 10,31-10,75 м.ч. (**3a-e**) або 12,22-12,39 м.ч. (**2a**, **2c**).

#### Експериментальна хімічна частина.

Структура і склад синтезованих сполук підтвержені спектроскопією ПМР, дані елементного аналізу на вміст Карбону, Гідрогену та Нітрогену відповідають вирахуваням ( $\pm 0,4\%$ ) і наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Брутто-формула	Мол. маса	Знайдено, %			Обчислено, %		
			С	Н	N	С	Н	N
<b>1a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS	352,24	51,15	3,15	11,93	51,32	3,11	11,78
<b>1b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS	262,38	64,09	6,92	10,68	64,34	6,79	10,57
<b>2a</b>	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	582,53	55,67	3,63	12,02	55,81	3,54	11,89
<b>2b</b>	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	596,56	56,38	3,89	11,74	56,19	3,64	11,58
<b>2c</b>	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	650,53	51,70	3,10	10,77	51,97	3,28	10,65
<b>3a</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	553,39	52,09	3,10	10,12	51,92	3,24	10,35
<b>3b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	533,87	54,00	3,59	10,49	54,27	3,48	10,64
<b>3c</b>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	409,55	67,45	6,65	10,26	67,68	6,57	10,41
<b>3d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	463,53	59,60	5,22	9,07	59,42	5,39	9,18
<b>3e</b>	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	423,58	68,05	6,90	9,92	68,28	7,03	9,76
<b>4a</b>	C <sub>32</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	683,45	56,24	3,39	10,25	56,37	3,31	10,42
<b>4b</b>	C <sub>37</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	694,65	63,98	4,21	10,08	64,12	4,37	10,28
<b>4c</b>	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	604,78	71,50	6,00	9,26	71,27	6,12	9,41
<b>4d</b>	C <sub>35</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	609,20	69,01	5,46	9,20	68,89	5,62	9,34

Загальна методика синтезу 5-заміщених 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолів (1a-1b). У круглодонну колбу місткістю 250 мл поміщають по 0,02 моль відповідного гідразиду та калію гідроксиду, додають еквімолярну кількість сірководню та 100 мл етанолу. Вміст колби нагрівають під зворотнім холодильником до початку виділення сірководню, після чого кип'яють протягом 5 год. Реакційну суміш після повного охолодження заливають водою, нейтралізують кислотою хлоридною розведеною до pH=6,0-7,0, осаджений продукт реакції відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують з ацетатної кислоти (1a) або суміші толуол – петролейний ефір (1b).

**Сполука 1a.** Вихід 87%. Т.топл. 172-173°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,26с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, оксадіаз); 6,19д (1H, J=8.0 Hz, аром); 6,86г (1H, J=7.5 Hz, аром); 7,08г (1H, J=7.6 Hz, аром); 7,14с (1H, NH); 7,20-7,26м (2H, аром); 7,53д (2H, J=8.0 Hz, аром); 14,31 (1H, SH).

**Сполука 1b.** Вихід 79%. Т.топл. 98-99°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 0,84с, 0,87с (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 1,54д (3H, J=7.2 Hz, 5-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, оксадіаз); 1,77-1,86м (1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 2,43д (2H, J=7.1 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4,30кв (1H, J=7.1 Hz, 5-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, оксадіаз); 7,15д (2H, J=8.2 Hz, аром); 7,21д (2H, J=8.2 Hz, аром); 14,52 (1H, SH).

Загальна методика синтезу 2-[(5-R-1,3,4-оксадіазол-2-іл)сульфаніл]-N-арил(тіазол-2-іл)ацетамідів (2a-с, 3a-е) та 2-[5-R-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)сульфаніл]-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів (4a-d). До суспензії 0,005 моль сполуки 1a чи 1b в 10 мл етанолу додають 0,005 моль KOH в 5 мл етанолу і нагрівають 10-15 хв. до утворення розчину. Після цього додають еквімолярну кількість відповідного N-заміщеного 2-хлороацетаміду, декілька кристалів калію йодиду і кип'яють протягом 1,5 год. у колбі із зворот-

нім холодильником. Реакційну суміш після повного охолодження виливають на воду і осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують із суміші ДМФА – ізопропанол (2a-b), толуолу (3a), етанолу (3d), суміші бензол – петролейний ефір (3с, 3е, 4с), ацетатної кислоти (3b, 4a-b) або ацетонітрилу (4d).

**Сполука 2a.** Вихід 82%. Т.топл. 226-227°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,09с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, тіазол); 4,28с (2H, SCH<sub>2</sub>CO); 4,36с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, оксадіаз); 6,23д (1H, J=7.9 Hz, аром); 6,80г (1H, J=7.4 Hz, аром); 7,03-7,07м (2H, аром); 7,16д (1H, J=7.2 Hz, аром); 7,19-7,33м (7H, аром, NH, 5-H, тіазол); 7,50д (2H, J=8.0 Hz, аром); 12,22с (1H, CONH).

**Сполука 2b.** Вихід 84%. Т.топл. 219-220°C.

**Сполука 2с.** Вихід 76%. Т.топл. 224-225°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,22с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, тіазол); 4,29с (2H, SCH<sub>2</sub>CO); 4,35с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, оксадіаз); 6,19д (1H, J=7.8 Hz, аром); 6,79г (1H, J=7.5 Hz, аром); 7,04г (1H, J=7.5 Hz, аром); 7,13-7,16м (2H, NH, аром); 7,22г (1H, J=8.0 Hz, аром); 7,32с (1H, 5-H, тіазол); 7,51д (2H, J=8.1 Hz, аром); 7,55-7,62м (3H, аром); 7,65с (1H, аром); 12,39с (1H, CONH).

**Сполука 3a.** Вихід 74%. Т.топл. 218-219°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4,24с (2H, SCH<sub>2</sub>CO); 4,30с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, оксадіаз); 6,27д (1H, J=8.2 Hz, аром); 6,85г (1H, J=7.3 Hz, аром); 7,03г (1H, J=8.0 Hz, аром); 7,13-7,18м (2H, NH, аром); 7,24г (1H, J=7.2 Hz, аром); 7,50д (2H, J=8.0 Hz, аром); 7,59д (1H, J=7.9 Hz, аром); 7,69-7,77м (2H, аром); 7,90д (1H, J=7.5 Hz, аром); 10,65с (1H, CONH).

**Сполука 3b.** Вихід 81%. Т.топл. 209-210°C. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,29с (3H, CH<sub>3</sub>); 4,20с (2H, SCH<sub>2</sub>CO); 4,27с (2H, 5-CH<sub>2</sub>, оксадіаз); 6,29д (1H, J=7.6 Hz, аром); 6,77д (1H, J=7.7 Hz, аром); 6,86г (1H, J=7.6 Hz, аром); 7,07г (1H, J=7.5 Hz, аром); 7,15-7,25м, 7,31-7,35м, 7,49-7,53м (7H, NH, аром); 10,75шс (1H, CONH).

**Сполука 3с.** Вихід 73%. Т.топл. 84-85°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,83с, 0,85с (6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 1,58д (3H,  $J=7.1$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 1,75-1,81м (1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 2,28с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ); 2,39д (2H,  $J=7.1$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 4,24с (2H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4,42кв (1H,  $J=7.1$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 6,89д (1H,  $J=7.5$  Hz, аром); 7,08д (2H,  $J=7.7$  Hz, аром); 7,16-7,22м (3H, аром); 7,34д (1H,  $J=8.0$  Hz, аром); 7,42с (1H, аром); 10,31с (1H, CONH).

**Сполука 3д.** Вихід 71%. Т.топл. 121-122°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,86с, 0,88с (6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 1,64д (3H,  $J=7.0$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 1,79-1,86м (1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 2,40д (2H,  $J=6.8$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 4,21с (2H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4,34кв (1H,  $J=7.0$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 7,05д (2H,  $J=8.3$  Hz, аром); 7,14д (2H,  $J=8.1$  Hz, аром); 7,33д (1H,  $J=8.1$  Hz, аром); 7,50т (1H,  $J=8.3$  Hz, аром); 7,74д (1H,  $J=7.9$  Hz, аром); 8,03с (1H, аром); 10,61с (1H, CONH).

**Сполука 3е.** Вихід 78%. Т.топл. 94-95°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 0,83с, 0,85с (6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 1,16т (3H,  $J=7.4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ); 1,59д (3H,  $J=7.0$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 1,74-1,82м (1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 2,39д (2H,  $J=7.0$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 2,56кв (2H,  $J=7.6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ); 4,24с (2H,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 4,42кв (1H,  $J=6.8$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 7,07д (2H,  $J=7.9$  Hz, аром); 7,15-7,17м (4H, аром); 7,47д (2H,  $J=8.1$  Hz, аром); 10,31с (1H, CONH).

**Сполука 4а.** Вихід 84%. Т.топл. 168-169°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3,24дд (1H,  $J=11.8$ , 7.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 3,89дд (1H,  $J=11.8$ , 5.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 4,36с (2H, 5- $\text{CH}_2$ , оксадіаз);

4,59д, 4,71д (2H,  $J=15.9$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 5,58дд (1H,  $J=7.9$ , 5.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 6,20д (1H,  $J=7.4$  Hz, аром); 6,82т (1H,  $J=7.0$  Hz, аром); 7,06т (1H,  $J=6.8$  Hz, аром); 7,15-7,27м (5H, NH, аром); 7,36д (1H,  $J=7.1$  Hz, аром); 7,50-7,55м (4H, аром); 7,81д (1H,  $J=7.4$  Hz, аром).

**Сполука 4б.** Вихід 88%. Т.топл. 199-200°C. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3,32дд (1H,  $J=11.6$ , 7.1 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 3,71с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,99дд (1H,  $J=11.6$ , 4.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 4,37с (2H, 5- $\text{CH}_2$ , оксадіаз); 4,66д, 4,76д (2H,  $J=15.9$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 5,58дд (1H,  $J=7.1$ , 4.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 6,20д (1H,  $J=7.9$  Hz, аром); 6,82т (1H,  $J=7.5$  Hz, аром); 6,88д (2H,  $J=8.6$  Hz, аром); 7,06т (1H,  $J=7.6$  Hz, аром); 7,16-7,23м (5H, NH, аром); 7,51д (2H,  $J=8.0$  Hz, аром); 7,58-7,62м, 7,96-8,01м (5H, аром); 8,06д (1H,  $J=8.6$  Hz, аром); 8,24с (1H, аром).

**Сполука 4с.** Вихід 79%. Т.топл. 102-103°C. 0,80с, 0,82с (6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 1,57д (3H,  $J=7.2$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 1,72-1,79м (1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 2,36д (2H,  $J=7.1$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ ); 3,31дд (1H,  $J=13.8$ , 7.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 3,71с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4,01дд (1H,  $J=13.8$ , 5.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 4,40кв (1H,  $J=7.0$  Hz, 5- $\text{CHCH}_3$ , оксадіаз); 4,65д, 4,73д (2H,  $J=15.9$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 5,57дд (1H,  $J=7.6$ , 5.3 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ , піраз); 6,87д (2H,  $J=8.4$  Hz, аром); 7,08д (2H,  $J=7.9$  Hz, аром); 7,15-7,19м (4H, аром); 7,58-7,61м, 7,97-8,02м (5H, аром); 8,07д (1H,  $J=8.4$  Hz, аром); 8,25с (1H, аром).

**Сполука 4д.** Вихід 77%. Т.топл. 160-161°C.

### Висновки:

1. У результаті циклізації гідразидів диклофенаку та ібупрофену під дією дисульфиду карбону та калію гідроксиду в спиртовому середовищі синтезовано відповідні 5-заміщені 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли, які модифіковано в реакції *S*-алкілювання з 2-хлороацетамідами на основі ароматичних

амінів, 3,5-діарилпіразолінів та похідних 2-аміно-5-бензилтіазолу.

2. Склад і структуру синтезованих 2-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)сульфанілзаміщених *N*-арил(тіазол-2-іл)ацетамідів та 1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів достовірно підтверджено методом спектроскопії ПМР та елементним аналізом.

### Література:

1. A diclofenac derivative without ulcerogenic properties / *J.L. Wallace, B. Reuter, C. Cicala* [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 257. – P. 249-255.
2. *Amir M.* Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives / *M. Amir, K. Shikha* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39. – P. 535-545.
3. *Bansal Y.* Benzimidazole-ibuprofen/mesalamine conjugates: Potential candidates for multifactorial diseases / *Y. Bansal, M. Kaur, O. Silakari* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 89. – P. 671-682.
4. *Chartterjee N.R.* Synthesis, pharmacological activity and hydrolytic behavior of ethylenediamine and benzatrine conjugates of ibuprofen / *N.R. Chartterjee, A.A. Kulkarni, S.P. Chulekar* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 2819-2823.
5. Chemistry around imidazopyrazine and ibuprofen: Discovery of novel fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors / *F.D. Wael, G.G.*

- Muccioli, D.M. Lambert [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 3564-3574.
6. Dean F.M. hP, the component of log P controlling structure – activity relationship amongst non-steroidal anti-inflammatory drugs / F.M. Dean // J. Pharm. Pharmacol. – 1996. – Vol. 48. – P. 233-239.
  7. Design and study of some novel ibuprofen derivatives with potential nootropic and neuroprotective properties / I.C. Siskou, E.A. Rekka, A.P. Kourounakis [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 951-961.
  8. Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents / K.M. Krishna, B. Inturi, G.V. Pujar [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 84. – P. 516-529.
  9. Design, synthesis and biological evaluation of brain targeting L-ascorbic acid prodrugs of ibuprofen with «lock-in» function / Y. Zhao, B. Qu, X. Wu [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 82. – P. 314-323.
  10. Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic azoles derivatives containing pyrazine moiety as potential telomerase inhibitors / Y.-B. Zhang, X.-L. Wang, W. Liu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20. – P. 6356-6365.
  11. Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel *S*-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives / S.V. Bhandari, K.G. Bothara, M.K. Raut [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 1822-1831.
  12. Effects on intestinal microflora, gastrointestinal tolerability and anti-inflammatory efficacy of diclofenac and nitrofenac in adjuvant arthritic rats / L. Cuzzolin, A. Conforti, M. Donini [et al.] // Pharmacol. Res. – 1994. – Vol. 29, № 1. – P. 89-97.
  13. El-Henawyl A.A. Synthesis, characterization, ADMET and docking studies of novel diclofenac derivatives containing phenylalanine moiety acting as selective inhibitors against cyclooxygenase (COX-2) / A.A. El-Henawyl // Chem. Mater. Res. – 2013. – Vol. 3, № 12. – P. 75-89.
  14. Guimarães C.R.W. Elucidation of fatty acid amide hydrolase inhibition by potent  $\alpha$ -ketoheterocycle derivatives from Monte Carlo simulations / C.R.W. Guimarães, D.L. Boger, W.L. Jorgensen // J. Amer. Chem. Soc. – 2005. – Vol. 127, № 49. – P. 17377-17384.
  15. *In vitro* antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives / T. Akhtar, S. Hameed, M.A. Al-Masoudi [et al.] // Arch. Pharm. – 2008. – Vol. 58. – P. 135-149.
  16. Koparur M. 5-Furan-2-yl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism / M. Koparur, A. Cetin, A. Cansiz // Molecules. – 2005. – Vol. 10. – P. 475-480.
  17. McCormack K. Classical absorption theory and the development of gastric mucosal damage associated with the non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. McCormack, K. Brune // Arch. Toxicol. – 1987. – Vol. 60. – P. 261-269.
  18. NO-NSAIDs: Gastric-sparing nitric oxide-releasable prodrugs of non-steroidal anti-inflammatory drugs / K.V.S. Nemmani, S.V. Mali, N. Borhade [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 5297-5301.
  19. Rainsford K.D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / K.D. Rainsford // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 107, Iss. 6. – P. 27-35.
  20. Rainsford K.D. Structure-activity relationships of non-steroid anti-inflammatory drugs 1. Gastric ulcerogenic activity / K.D. Rainsford // Agents Actions. – 1978. – Vol. 8. – P. 587-605.
  21. Redasani V.K. Synthesis and evaluation of mutual prodrugs of ibuprofen with menthol, thymol and eugenol / V.K. Redasani, S.B. Bari // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 56. – P. 134-138.
  22. Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety / K.V. Sujith, J.N. Rao, P. Shetty [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 3697-3702.
  23. Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (*E*)- $\alpha$ -(methoxyimino)-benzeneacetate derivatives containing 1,3,4-oxadiazole ring / Y. Li, J. Liu, H. Zhang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 16. – P. 2278-2282.
  24. Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives / C.-J. Chen, B.-A. Song, S. Yang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 3981-3989.
  25. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives / W. Wu, Q. Chen, A. Tai [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 25. – P. 2243-2246.
  26. Synthesis and biological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives / K. Manjunatha, B. Poojary, P.L. Lobo [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 5225-5233.
  27. Synthesis and pharmacological characterization of a novel nitric oxide-releasing diclofenac derivative containing a benzofuran moiety / P.S. de Carvalho, M. Marostica, A. Gambero [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 2489-2493.
  28. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents / X.-M. Zhang, M. Qiu, J. Sun [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – P. 6518-6524.
  29. Synthesis of new 5-naphthyl substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and their antioxidant activity / P. Patrao, A.M.A. Khader, B. Kalluraya [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 24-32.

30. Synthesis, pharmacological screening and *in silico* studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / M.B. Palkar, A.S. Singhai, P.M. Ronad [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – Vol. 22. – P. 2855-2866.

УДК 615.276:547.789:542.91

**СИНТЕЗ S-АЛКИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛА С ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКА И ИБУПРОФЕНА В МОЛЕКУЛАХ**

Ю.Л. Шепета<sup>1</sup>, М.И. Лелюх<sup>2</sup>, О.М. Роман<sup>2</sup>, Б.С. Зименковский<sup>2</sup>, Р.Б. Лесык<sup>2</sup>

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова<sup>1</sup>, г. Винница, Украина  
Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого<sup>2</sup>, г. Львов, Украина

**Резюме:** В результате циклизации гидразидов 2-(2,6-дихлорофениламино)фенилацетатной под воздействием дисульфида карбона в среде спиртового раствора калия гидроксида получено соответственные 5-замещенные 1,3,4-оксадиазол-2-тиолы. Дальнейшую химическую модификацию проводили в реакциях S-алкилирования с N-замещенными 2-хлороацетамидами на основании ароматических аминов, 3,5-диарилпиразолинов и производных 2-амино-5-бензилтиазола, что позволило получить группу S-алкилированных производных 2-меркапто-1,3,4-оксадиазола с 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильным и 1-(изобутилфенил)этильным фрагментами у молекулах. Строение синтезированных соединений подтверждено спектроскопией ПМР и элементным анализом

**Ключевые слова:** синтез, диклофенак, ибупрофен, 1,3,4-оксадиазол-2-тиол, S-алкилирования.

UDK 615.276:547.789:542.91

**SYNTHESIS OF S-ALKYLATED 1,3,4-OXADIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES CONTAINING DICLOFENAC AND IBUPROFEN FRAGMENTS IN MOLECULES**

Yu.L. Shepeta<sup>1</sup>, M.I. Lelyukh<sup>2</sup>, O.M. Roman<sup>2</sup>, B.S. Zimenkovsky<sup>2</sup>, R.B. Lesyk<sup>2</sup>

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University<sup>1</sup>, Vinnitsya, Ukraine  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University<sup>2</sup>, Lviv, Ukraine

**Summary:** The cyclization reaction of 2-[(2,6-dichlorophenylamino)phenyl]acetic and 2-(4-isobutylphenyl)propionic acids hydrazides with carbon disulfide and potassium hydroxide in ethanol medium yielded the corresponding 5-substituted 1,3,4-oxadiazole-2-thioles. Further chemical modification was performed via S-alkylation reactions with N-substituted 2-chloroacetamides based on aromatic amines, 3,5-dihydropyrazolines and 2-amino-5-benzylthiazole derivatives. Thus, a series of novel S-alkylated 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole derivatives with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl and 1-(4-isobutylphenyl)ethyl fragments in molecules was obtained. The structures of synthesized compounds were confirmed by NMR spectroscopy and elemental analysis.

**Key words:** synthesis, diclofenac, ibuprofen, 1,3,4-oxadiazole-2-thiol, S-alkylation.

Надійшла до редакції 14.12.2015 р.