

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.254:547.784].076

DOI: 10.32352/0367-3057.2.19.06

I. В. ДРАПАК (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>), канд. фарм. наук, доцент

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

### СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА QSAR-АНАЛІЗ N-(1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ КИСЛОТ АЛКАНКАРБОНОВОГО РЯДУ

**Ключові слова:** N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді алканкарбонових кислот, синтез, діуретична активність, QSAR-аналіз

I. V. DRAPAK (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

### SYNTHESIS, DIURETIC ACTIVITY RESEARCH AND

### QSAR-ANALYSIS OF N-(1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)SUBSTITUTED AMIDES OF ALKANECARBOXYLIC ACIDS

**Key words:** N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids, synthesis, diuretic activity, QSAR-analysis

Діуретики – це ефективні препарати, що мають широке застосування в медицині. Зокрема діуретики займають провідне місце в лікуванні серцевої недостатності і артеріальної гіпертензії [1]. Проте, не зважаючи на високу ефективність, більшість сечогінних засобів проявляють небажані побічні ефекти: порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія), метаболічні порушення, порушення слуху, втрата апетиту, зміна смакових відчуттів та ін. [2, 3], що обмежують їх застосування в медицині та спонукають до пошуку нових більш ефективних діуретичних препаратів. Похідні 1,3,4-тіадіазолу мають широкий спектр фармакологічної дії: протипухлинна, анальгезуюча, протизапальна, анксиолітична, антимікробна, протівірусна, протисудомна [4]. Похідне тіадіазолу ацетозоламід – відомий діуретик. За механізмом дії – інгібітор карбоангідрази, був введений в клінічну практику як ефективний діуретик, який лужнить і збільшує вироблення сечі [5]. Тому пошук діуретиків в цьому ряду та встановлення кількісних залежностей «структура–активність» (QSAR) є доцільним.

**Метою** роботи був синтез N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот, дослідження їх діуретичної активності та QSAR-аналіз.

#### Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді кислот алканкарбонового ряду, які одержано взаємодією 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу з відповідними ацилхлоридами. Схему синтезу наведено на рисунку. Для доказу складу і структури синтезованих сполук було використано відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопію та елементний аналіз. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник – ДМСО- $\text{D}_6$ , стандарт – тетраметилсилан.

Дослідження діуретичної активності синтезованих сполук за методом Є. Б. Берхіна [6] проведено на базі віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом ст. наук. співроб. Нектегаєва І. О.

Дослідження зв'язку «структура–активність» здійснювали шляхом розрахунку параметрів їх молекулярної будови – молекулярних дескрипторів та побудови моделей кількісної залежності діуретичної активності сполук від обчислених дескрипторів.

З використанням програмного пакета HyperChem 7.5 проводили молекулярне моделювання структур досліджуваних сполук методами молекулярної механіки ММ+ та напівемпіричним квантово-хімічним методом AM1 і розрахунок молекулярних дескрипторів [7].

© І. В. Драпак, 2019

QSAR-моделі були отримані за допомогою програми BuildQSAR [8]. Побудову QSAR-моделей проводили за методикою GA-MLRA (Genetic Algorithm of Multiple Linear Regression) [9, 10].

### Результати дослідження та обговорення

*Загальна методика одержання похідних N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот.* В конічній колбі розчиняють при нагріванні в безводному діоксані 5 ммоль 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу (5-метильне похідне розчиняється в безводному диметилформаміді з додаванням безводного діоксану), охолоджують до 80 °С, додають 5ммоль 3-етиламіну і при перемішуванні додають поступово розчин 5,5 ммоль ацетил-(пропіоніл-, бутирил-, або ізобутирил)хлориду в безводному діоксані, нагрівають 10 хв при температурі 90 °С, періодично перемішуючи, охолоджують, розводять водою, підкислюючи розведеною хлоридною кислотою, перекристалізують з ацетатної кислоти або з розведеної ацетатної кислоти (ацетатна кислота–вода 2:1 для ізобутироїлпохідних). У табл. 1 наведено структурні особливості, температуру плавлення та вихід синтезованих сполук – N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот.

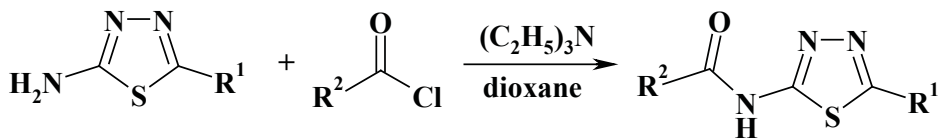
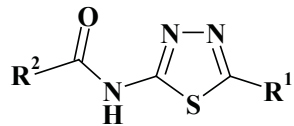


Рис. Схема синтезу N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот

Т а б л и ц я 1

Фізико-хімічні властивості N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот



Сполука№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Брутто-формула	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °С
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS	69,6	> 260
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	69,3	182–183
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	66,3	186–187
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS	98,6	258–260
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	88,5	163–164
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	90,3	179–180
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	80,6	237–239
8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	75,9	157–158
9	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	80,6	155–156
10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	74,7	227–228
11	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	92,9	105–106
12	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	98,1	125–127

Склад і структуру синтезованих сполук підтверджено ЯМР<sup>1</sup> Н-спектроскопією та елементним аналізом.

*N*-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-ацетамід **1** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, ppm: 2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 12.27 (s, 1H, NH). Вирахувано, C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS %: C, 38.20; H, 4.49; N, 26.73.

Знайдено, %: C, 38.34; H, 4.58; N, 26.91.

*N*-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ацетамід **2**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.89 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.30-1.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.15 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.95 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 12.34 (s, 1H, NH). Вираховано,  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 48.22; H, 6.58; N, 21.09.

Знайдено %: C, 48.41; H, 6.74; N, 21.31.

*N*-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ацетамід **3**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.92 (d, 6H,  $J = 6.4$  Hz,  $2^*\text{CH}_3$ ), 1.96-2.02 (m, 1H, CH), 2.16 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.83 (d, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 12.32 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 48.22; H, 6.58; N, 21.09.

Знайдено %: C, 48.47; H, 6.78; N, 21.28.

*N*-(5-метил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-пропіонамід **4**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 1.08 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.45 (q, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 12.23 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 42.09; H, 5.30; N, 24.54.

Знайдено %: C, 42.31; H, 5.48; N, 24.76.

*N*-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-пропіонамід **5**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.89 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.31-1.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63-1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (q, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 12.31 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 50.68; H, 7.09; N, 19.70.

Знайдено %: C, 50.89; H, 7.26; N, 19.91.

*N*-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-пропіонамід **6**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.93 (d, 6H,  $J = 6.3$  Hz,  $2^*\text{CH}_3$ ), 1.09 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.97-2.02 (m, 1H, CH), 2.47 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.85 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 12.21 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 50.68; H, 7.09; N, 19.70.

Знайдено %: C, 50.92; H, 7.28; N, 19.94.

*N*-(5-метил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-бутирамід **7**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.88 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.58-1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 12.30 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 45.39; H, 5.99; N, 22.68.

Знайдено %: C, 45.56; H, 6.12; N, 22.82.

*N*-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-бутирамід **8**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.87-0.91 (m, 6H,  $2^*\text{CH}_3$ ), 1.30-1.37 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.69 (m, 4H,  $2^*\text{CH}_2$ ), 2.42 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 12.35 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 53.04; H, 7.69; N, 18.67.

*N*-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-бутирамід **9**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 0.88 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz,  $2^*\text{CH}_3$ ), 1.57-1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96-2.01 (m, 1H, CH), 2.42 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (d, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 12.32 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 53.08; H, 7.65; N, 18.65.

*N*-(5-метил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ізобутирамід **10**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , ppm: 1.10 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz,  $2^*\text{CH}_3$ ), 2.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.72-2.77 (m, 1H, CH), 12.29 (s, 1H, NH).

Вираховано,  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$  %: C, 45.39; H, 5.99; N, 22.68.

Знайдено %: C, 45.62; H, 6.08; N, 22.87.

*N*-(5-бутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ізобутирамід **11** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, ppm: 0.89 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz, 2\*CH<sub>3</sub>), 1.31-1.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.63-1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.77 (m, 1H, CH), 2.95 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 12.33 (s, 1H, NH).

Вирахувано, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 53.04; H, 7.72; N, 18.63.

*N*-(5-ізобутил-[1,3,4]міадіазол-2-іл)-ізобутирамід **12** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>), δ, ppm: 0.92 (d, 6H, *J* = 6.5 Hz, 2\*CH<sub>3</sub>), 1.10 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, 2\*CH<sub>3</sub>), 1.95-2.00 (m, 1H, CH), 2.72-2.79 (m, 1H, CH), 2.83 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 12.34 (s, 1H, NH).

Вирахувано, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>OS %: C, 52.84; H, 7.54; N, 18.48.

Знайдено %: C, 52.98; H, 7.62; N, 18.59.

Діуретичну активність вивчали *in vivo* на білих лабораторних нелінійних щурах масою 170–190 г за методом Є. Б. Берхіна [6]. Експериментальних тварин утримували у стандартних умовах віварію згідно з санітарно-гігієнічними нормами на стандартному раціоні та стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися у звичайних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [11]. Експериментальні тварини були поділені на 4 групи по 6 тварин у кожній (*n* = 6). Тварини першої групи слугували інтактним контролем і отримували розчинник – воду дистильовану. Тварини другої та третьої групи отримували стандартні діуретики – гідрохлортіазид та ацетазоламід відповідно, які вводили внутрішньошлунково в дозах 25 мг/кг. Тваринам четвертої групи вводили внутрішньошлунково досліджувані речовини в дозі 5 мг/кг. Попередньо тестовані сполуки суспендували з дистильованою водою та вводили з розрахунку 10 мл/кг. Для всіх груп експериментальних тварин було проведено водне навантаження – питну воду об’ємом 5% від маси тіла вводили в шлунок за допомогою металевого зонда. Проби сечі у тварин збирали протягом 24 год. Діуретичну активність досліджуваних речовин оцінювали за їх здатністю змінювати сечовиділення у дослідних групах порівняно з групою інтактного контролю і розраховували у перерахунку на 100 г маси тіла тварин; розрахунок проводили за формулою:

$$V = V_c / m_{\text{тв}} \times 100\%,$$

де *V* – відносний об’єм сечі, мл/100 г;

*V*<sub>с</sub> – об’єм сечі, що був виділений кожною твариною за проміжок часу, мл;

*m*<sub>тв</sub> – маса тіла тварини, г.

Результати проведених експериментальних досліджень діуретичної активності *in vivo* синтезованих сполук та препаратів порівняння наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Діуретична дія синтезованих речовин при внутрішньошлунковому введенні інтактним щурам, (*M* ± *m*, *n* = 6)**

Сполука	<i>V</i> , мл/100гр/доба	Сполука	<i>V</i> , мл/100гр/доба	Сполука	<i>V</i> , мл/100гр/доба
1	7,46 ± 0,73 <sup>#</sup>	6	6,76 ± 0,56*	11	4,38 ± 0,71
2	3,79 ± 0,62	7	6,65 ± 0,52*	12	6,54 ± 0,58*
3	6,14 ± 0,68*	8	3,28 ± 0,53	Гідрохлортіазид	5,32 ± 0,59*
4	8,59 ± 0,73 <sup>#</sup>	9	5,04 ± 0,55*	Ацетазоламід	4,90 ± 0,67
5	4,47 ± 0,69	10	8,21 ± 0,68 <sup>#</sup>	Інтактний контроль	3,47 ± 0,53

П р и м і т к и: \* – *p* ≤ 0,05; <sup>#</sup> – *p* ≤ 0,001 відносно групи «інтактний контроль».

Сполука **1** збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,14 раза ( $p \leq 0,001$ ), порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,4 раза та ацетазоламідом – в 1,5 раза. Сполука **4** N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,47 раза ( $p \leq 0,001$ ), порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,6 раза та ацетазоламідом – в 1,75 раза. Сполуки **6**, **7**, **12** проявили діуретичну активність в 1,9 раза ( $p \leq 0,001$ ) більшу порівняно з інтактним контролем. Сполука **10** в 2,36 раза ( $p \leq 0,001$ ) порівняно з інтактним контролем збільшила діурез, порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,5 раза та ацетазоламідом – в 1,67 раза.

Молекулярне моделювання структур досліджуваних сполук проводили методами молекулярної механіки та напівемпіричними квантово-хімічними методами: методом молекулярної механіки (ММ+) проводили попередню оптимізацію структур і досліджували термодинамічну можливість існування конформерів; на наступному етапі одержані структури піддавали подальшій оптимізації з застосуванням напівемпіричного методу AM1 з алгоритмом оптимізації за Полаком–Рібієром до досягнення градієнта RMS менше за 0,01 ккал/(моль×Å) [7].

Підготовлені структури досліджуваних сполук були використані для розрахунку молекулярних дескрипторів [7]. Було розраховано такі молекулярні дескриптори: коефіцієнт ліпофільності (logP), енергія гідратації (EH), площа поверхні (S), об'єм молекули (V), рефрактивність (R) та поляризованість (P) молекули, загальна енергія (TE), енергія зв'язків (BE), ізолювана енергія атомів (IAE), електронна енергія (EE), енергія міжатомних взаємодій (CCI), енергія вищої зайнятої та нижчої вакантної орбіталей (HOMO LUMO), дипольний момент (D), теплота утворення (HF), заряд на атомі Сульфуру тіадіазольного циклу (Ch\_S), на атомі Оксигену карбонільної групи (Ch\_O), заряди на атомах Нітрогену тіадіазольного циклу (Ch\_N<sub>3</sub>, Ch\_N<sub>4</sub>) і амідної групи Ch\_N<sub>a</sub>, міжатомні відстані (D\_S-O), величини валентних кутів між атомами Сульфуру тіадіазольного циклу, Нітрогену амідної групи та Оксигену A\_S-N<sub>a</sub>-O, та валентні кути між атомами Нітрогену тіадіазольного циклу, Оксигену та Нітрогену амідної групи A\_N<sub>4</sub>-O-N<sub>a</sub>. Розраховані молекулярні дескриптори наведено в табл. 3.

QSAR. На основі обчислених величин молекулярних дескрипторів і величин діуретичної активності 12 синтезованих сполук проведений QSAR-аналіз.

Побудову математичних QSAR-моделей проводили за GA-MLRA методикою, яка дає змогу вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s) та суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS) [8–10]. Вибрані моделі в подальшому досліджували на підтвердження адекватності за допомогою коефіцієнта Фішера (F). Для встановлення прогнозуючої здатності QSAR-моделей, що характеризується коефіцієнтом крос-валідації ( $Q^2$ ), була використана «leave-one-out» методика [10]. Отримані одно-, дво-, та трипараметричні QSAR-моделі залежності діуретичної активності (V) та молекулярних дескрипторів ( $X_1, X_2, X_3$ )

$V = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$  наведено в табл. 4. Статистичні дані одержаних одно-, дво- та трипараметричних QSAR-моделей наведено в табл. 5.

При побудові однопараметричних моделей залежності структура–діуретична активність найбільший коефіцієнт кореляції (0,7) одержаний при використанні таких молекулярних дескрипторів як площа та об'єм молекули. Коефіцієнт кореляції збільшується до 0,9 при побудові двопараметричних QSAR-моделей, та до 0,996 при побудові трипараметричних моделей.

Молекулярні дескриптори N-(1,3,4-гіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот

	logP	R	Ch_S	Ch_O	A_S- N <sub>a</sub> -O	A_N <sub>4</sub> - O-N <sub>a</sub>	P	EH	S	V	D	TE	BE	IAE	EE	CCI	HOMO	LUMO	HF
<b>1</b>	0.68	39.28	0.551	-0.341	64.87	28.87	15.48	-10.50	314.62	477.03	3.18	-43151	-1666	-41484	-189823	146672	-9.26	-0.61	17.63
<b>2</b>	2.10	53.11	0.556	-0.342	64.73	28.92	20.98	-8.42	415.96	634.74	3.10	-53931	-2511	-51419	-282226	228295	-9.25	-0.58	-2.13
<b>3</b>	2.04	53.06	0.559	-0.343	64.87	28.87	20.98	-8.13	405.58	621.82	3.03	-53928	-2509	-51419	-288114	234185	-9.22	-0.57	0.30
<b>4</b>	1.31	43.91	0.552	-0.339	64.25	29.2	17.32	-10.05	344.00	530.36	3.40	-46743	-1947	-44796	-220238	173494	-9.23	-0.58	11.78
<b>5</b>	2.73	57.74	0.555	-0.340	64.34	29.15	22.82	-7.99	445.67	688.04	3.30	-57524	-2792	-54731	-316313	258789	-9.22	-0.55	-7.97
<b>6</b>	2.66	57.69	0.558	-0.340	64.7	28.9	22.82	-7.71	435.52	675.09	3.40	-57521	-2790	-54731	-322377	264855	-9.19	-0.54	-5.53
<b>7</b>	1.71	48.51	0.549	-0.342	64.46	29.09	19.15	-9.60	381.16	585.29	3.47	-50337	-2229	-48108	-250198	199860	-9.23	-0.58	4.78
<b>8</b>	3.13	62.34	0.560	-0.341	64.18	29.2	24.65	-7.55	482.54	742.28	3.40	-61117	-3074	-58043	-349522	288405	-9.22	-0.55	-14.9
<b>9</b>	3.06	62.29	0.550	-0.340	64.46	29.1	24.65	-7.25	472.37	729.21	3.33	-61115	-3072	-58043	-355811	294695	-9.19	-0.54	-12.5
<b>10</b>	1.87	48.48	0.549	-0.341	64.57	29.08	19.15	-9.41	372.25	576.36	3.45	-50335	-2227	-48108	-255017	204681	-9.21	-0.57	7.16
<b>11</b>	3.29	62.31	0.554	-0.341	64.56	29.07	24.65	-7.37	474.19	733.55	3.36	-61115	-3072	-58043	-354541	293426	-9.20	-0.54	-12.6
<b>12</b>	3.23	62.26	0.557	-0.340	64.78	28.94	24.65	-7.11	464.81	721.00	3.29	-61113	-3069	-58043	-360911	299798	-9.18	-0.53	-10.2



Т а б л и ц я 4

Одно-, дво- і трипараметричні QSAR-моделі:  $V = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$ 

Модель	<i>a</i>	<i>X</i> <sub>1</sub>	<i>b</i>	<i>X</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>X</i> <sub>3</sub>	<i>d</i>
1-1	-0.047	S	-	-	-	-	31.665
1-2	-0.029	V	-	-	-	-	30.559
2-1	-0.655	R	152.829	HOMO	-	-	1455.956
2-2	0.010	BE	152.721	HOMO	-	-	1447.075
2-3	-0.056	V	137.066	HOMO	-	-	1311.240
3-1	69.506	P	0.462	BE	116.768	HOMO	791.192
3-2	-0.492	EH	-0.076	S	131.423	HOMO	1251.084
3-3	0.597	logP	-0.714	R	151.212	HOMO	1442.885
3-4	1.908	logP	-0.072	V	127.572	HOMO	1229.788
3-5	-0.085	S	1.066	D	124.336	HOMO	1189.829
3-6	-0.689	R	83.574	Ch_S	158.639	HOMO	1465.063
3-7	-0.087	S	-0.878	A_S-N-O	129.504	HOMO	1298.603
3-8	-0.085	S	154.029	Ch_O	123.622	HOMO	1239.198
3-9	-0.056	V	1.876	A_N4-O-N	138.148	HOMO	1267.251

Т а б л и ц я 5

Статистичні характеристики QSAR-моделей

Модель	<i>n</i>	<i>R</i>	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>Q</i> <sup>2</sup>	<i>SPRESS</i>	<i>p</i>
1-1	12	0.751	2.413	12.917	0.383	2.869	< 0,0001
1-2	12	0.727	2.508	11.220	0.335	2.980	< 0,0001
2-1	12	0.993	5,026	39,586	0,765	6,103	< 0,0001
2-2	12	0.993	0.460	311.024	0.974	0.627	< 0,0001
2-3	12	0.992	0.496	266.818	0.967	0.698	< 0,0001
3-1	12	0.996	0.383	301.287	0.971	0.696	< 0,0001
3-2	12	0.994	0.455	212.087	0.972	0.689	< 0,0001
3-3	12	0.993	0.486	185.286	0.968	0.735	< 0,0001
3-4	12	0.992	0.500	174.897	0.962	0.794	< 0,0001
3-5	12	0.994	0.455	212.402	0.970	0.702	< 0,0001
3-6	12	0.996	0.377	309.547	0.980	0.577	< 0,0001
3-7	12	0.995	0.422	247.225	0.972	0.681	< 0,0001
3-8	12	0.994	0.446	221.192	0.972	0.688	< 0,0001
3-9	12	0.994	0.452	214.897	0.971	0.701	< 0,0001

Аналіз дво- та трипараметричних QSAR-моделей свідчить, що на величини діуретичної активності досліджуваних сполук найсуттєвіше впливають такі молекулярні властивості: поляризованість, рефрактивність, ліпофільність, зокрема діуретична активність зростає при збільшенні показника logP, зменшенні рефрактивності та збільшенні поляризованості молекули. Зменшення енергії гідратації та збільшення величини дипольного моменту також призводить до зростання діуретичної активності. Розмір молекул також має вплив на прояв діуретичної дії, зокрема діуретична дія зростає при зменшенні площі та об'єму молекули.

Всі двопараметричні і трипараметричні моделі містять значення енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі НОМО, збільшенні величин якої сприяє зростанню діуретичної активності досліджуваних сполук. Тобто, діуретична дія сполук зростає

при посиленні їх відновних властивостей. Збільшення заряду  $Ch\_S$  та  $Ch\_O$ , зменшення валентного кута  $A\_S-N_a-O$  та збільшення кута  $A\_N_4-O-N_a$  також призводить до зростання діуретичної активності.

Одержані QSAR-моделі характеризуються високим рівнем статистичної якості та прогнозуючої здатності.

### В и с н о в к и

1. Здійснено синтез 12 сполук із групи N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот, структура яких підтверджена ЯМР  $^1H$ -спектроскопією та елементним аналізом.

2. Проведені дослідження діуретичної активності показали, що синтезовані сполуки мають виражені діуретичні властивості, а деякі з них за показниками активності наближаються до або перевищують препарати порівняння. Сполука 4 N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід показала найкращу діуретичну дію: збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,47 раза, порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,6 раза та ацетазоламідом – в 1,75 раза. Одержані результати діуретичної дії сполук демонструють потенціал пошуку діуретичних агентів серед похідних 1,3,4-тіадіазолу.

3. Здійснено розрахунок молекулярних дескрипторів N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот. Аналіз структура–діуретична активність показав найбільший вплив ліпофільності, енергетичних параметрів, просторової будови та розмірів молекули. Причому діуретична активність зростає при збільшенні показника  $\log P$ , зменшенні рефрактивності, об'єму та площі молекули, збільшенні енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі. Збільшення заряду на атомі Сульфуру тіадіазольного циклу та атомі Оксигену карбонільної групи, зменшення кута між атомами Сульфуру, Нітрогену амідної групи та Оксигену та збільшення кута між атомами Нітрогену тіадіазольного циклу, Оксигену та Нітрогену амідної групи також призводить до зростання діуретичної активності.

4. Одержані QSAR-моделі будуть використані для моделювання і прогнозування активності потенційних діуретиків.

### Список використаної літератури

1. *Shah S. U., Anjum S., Littler W. A.* Use of diuretics in cardiovascular disease // *Postgrad. Med. J.* –2004. – V. 80 – P. 271–276. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.010843>
2. *Brater D. C.* Pharmacology of diuretics // *Am. J. Med. Sci.* –2000. – V. 319. – P. 38–50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40678-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40678-0)
3. *Радченко О. М.* Побічні ефекти діуретичної терапії та шляхи їх подолання // *Рациональная фармакотерапия.* – 2016. – № 3 (40). – С. 5–10 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://rpht.com.ua/ua-issue-article-1588>
4. *Matysiak J.* Biological and Pharmacological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Based Compounds // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.* – 2015. – V. 15. – P. 762–775. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519104057>
5. *Claudiu T.* Supuran Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors // *J. Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2012. – V. 27, N 6. – P. 759–772. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.672983>
6. *Берхин Е. Б.* Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // *Хим.-фарм. журн.* – 1977. – Т 11, № 5. –С. 3–11.
7. HyperCube, Inc.: Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>
8. *De Olivera D. B. Gaudio A. C.* Build QSAR: A new computer program for QSAR Studies // *Quant. Struct. – Act. Relat.* – 2000. – V. 19, N 6. – P. 599–560. [https://doi.org/10.1002/1521-3838\(200012\)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3838(200012)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B)
9. *Saxena A. K., Prathipati P.* Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis // *SAR and QSAR in Environmental Research.* – 2003. –V. 14, N 5–6. – P. 433–445. <https://doi.org/10.1080/10629360310001624015>



10. Hasegawa K., Funatsu K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2000. – V. 11. – P. 189–209. <https://doi.org/10.1080/1062936000803231>

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с. ( С. 84–90).

## References

1. Shah S. U., Anjum S., Littler W. A. Use of diuretics in cardiovascular disease // Postgrad. Med. J. –2004. – V. 80 – P. 271–276. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.010843>

2. Brater D. C. Pharmacology of diuretics // Am. J. Med. Sci. –2000. – V. 319. – P. 38–50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40678-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40678-0)

3. Radchenko O. M. Pobichni efekty diuretychnoy terapiyi ta shlyahy yih podolannya // Racionalnaya farmakoterapia. – 2016. – № 3 (40). – S. 5–10 [Electronic resource]. – Access to the resource: <https://rpht.com.ua/ua-issue-article-1588>

4. Matysiak J. Biological and Pharmacological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Based Compounds // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. – 2015. – V. 15. – P. 762–775. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150519104057>

5. Claudiu T. Supuran Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors // J. Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2012. – V. 27, N 6. – P. 759–772. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.672983>

6. Berchin E. B. Metody isucheniya deystviya novykh chimicheskikh soedineniy na funkciyu pochek // Chim.-farm. journal. – 1977. – T 11, № 5. –S. 3–11.

7. HyperCube, Inc.: Hyperchem software. Hypercube, Inc, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 USA. <http://www.hyper.com>

8. De Olivera D. B. Gaudio A. C. Build QSAR: A new computer program for QSAR Studies // Quant. Struct. – Act. Relat. – 2000. – V. 19, N 6. – P. 599–560. [https://doi.org/10.1002/1521-3838\(200012\)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1521-3838(200012)19:6%3C599::AID-QSAR599%3E3.0.CO;2-B)

9. Saxena A. K., Prathipati P. Comparison of MLR, PLS and GA-MLR in QSAR analysis // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2003. –V. 14, N 5–6. – P. 433–445. <https://doi.org/10.1080/10629360310001624015>

10. Hasegawa K., Funatsu K. Partial Least-Squares Modeling and Genetic Algorithm Optimization in Quantitative Structure-Activity Relationships // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2000. – V. 11. – P. 189–209. <https://doi.org/10.1080/1062936000803231>

11. Doklinichni doslidjennya likarskykh zasobiv (metod. rekomendaciyi) / Za red. O. V. Stefanova. – К.: Avicena, 2001. – 528 s.( S. 84–90).

Надійшла до редакції 1 лютого 2019 р.

Прийнято до друку 20 лютого 2019 р.

I. В. Драпак (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ, ДОСЛІДЖЕННЯ ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА QSAR-АНАЛІЗ N-(1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)ЗАМІЩЕНИХ АМІДІВ КИСЛОТ АЛКАНКАРБОНОВОГО РЯДУ

**Ключові слова:** N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді алканкарбонівих кислот, синтез, діуретична активність, QSAR-аналіз

## АНОТАЦІЯ

Діуретики – це ефективні препарати, що мають широке застосування в медицині, однак проявляють небажані побічні ефекти. Похідне тіадіазолу ацетозоламід – відомий діуретик. Тому пошук діуретиків в цьому ряду та встановлення кількісних залежностей «структура–активність» (QSAR) є доцільним.

Метою роботи був синтез N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонівих кислот, дослідження їх діуретичної активності та QSAR-аналіз.

Об'єктами дослідження були N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді кислот алканкарбонівих ряду, які одержано взаємодією 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу з відповідними ацилхлоридами. Дослідження діуретичної активності синтезованих сполук проведено за методом Берхіна. Для розрахунку молекулярних дескрипторів та QSAR-аналізу використовували програми Hyper-Chem і BuildQSAR.

Здійснено синтез 12 N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонівих кислот, структуру яких підтверджено ПМР-спектроскопією та елементним аналізом. Проведені дослідження діуретичної активності показали, що синтезовані сполуки мають виражені діуретичні властивості, а деякі з них

за показниками активності наближаються до або перевищують препарати порівняння. Сполука N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід показала найкращу діуретичну дію: збільшувала добовий діурез у білих щурів порівняно з інтактним контролем у 2,47 раза, порівняно з гідрохлортіазидом – в 1,6 раза та ацетазоламідом – в 1,75 раза. Здійснено розрахунок молекулярних дескрипторів N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот. На основі обчислених величин молекулярних дескрипторів і величин діуретичної активності 12 синтезованих сполук проведений QSAR аналіз. Аналіз структура–діуретична активність показав найбільший вплив ліпофільності, енергетичних параметрів, просторової будови та розмірів молекули. Причому діуретична активність зростає при збільшенні показника logP, зменшенні рефрактивності, об'єму та площі молекули, збільшенні енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі. Збільшення заряду на атомі Сульфуру тіадіазольного циклу та атомі Оксигену карбонільної групи, зменшення кута між атомами Сульфуру, Нітрогену амідної групи та Оксигену та збільшення кута між атомами Нітрогену тіадіазольного циклу, Оксигену та Нітрогену амідної групи також призводить до зростання діуретичної активності.

Одержані результати діуретичної дії синтезованих N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів алканкарбонових кислот демонструють потенціал пошуку діуретичних агентів серед похідних 1,3,4-тіадіазолу. Одержані QSAR-моделі будуть використані для моделювання і прогнозування активності нових потенційних діуретиків.

И. В. Драпак (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И QSAR-АНАЛИЗ N-(1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ КИСЛОТ АЛКАНКАРБОНОВОГО РЯДА

**Ключевые слова:** N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенные амиды алканкарбоновых кислот, синтез, диуретическая активность, QSAR-анализ

А Н Н О Т А Ц И Я

Диуретики – это эффективные препараты, имеющие широкое применение в медицине, но проявляют нежелательные побочные эффекты. Производное тиадиазола ацетозоламид – известный диуретик. Поэтому поиск диуретиков в этом ряду и установление количественных зависимостей «структура–активность» (QSAR) является целесообразным.

Целью работы был синтез N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенных амидов алканкарбоновых кислот, исследование их диуретической активности и QSAR-анализ.

Объектами исследования были N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенные амиды кислот алканкарбонового ряда, полученные взаимодействием 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазола с соответствующими ацилхлоридами. Исследование диуретической активности синтезированных соединений проведено по методу Берхина. Для расчета молекулярных дескрипторов и QSAR-анализа использовали программы Nupreg-Chem и BuildQSAR.

Осуществлен синтез 12 N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенных амидов алканкарбоновых кислот, структура которых подтверждена ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Проведенные исследования диуретической активности показали, что синтезированные соединения обладают выраженными диуретическими свойствами, а некоторые из них по показателям активности аналогичны или превышают препараты сравнения. Соединение N-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-пропионамид продемонстрировало наилучший диуретический эффект: увеличивает суточный диурез у белых крыс по сравнению с интактным контролем в 2,47 раза, по сравнению с гидрохлортіазидом – в 1,6 раза и ацетазоламідом – в 1,75 раза. Осуществлен расчет молекулярных дескрипторов N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенных амидов алканкарбоновых кислот. На основе вычисленных величин молекулярных дескрипторов и величин диуретической активности 12 синтезированных соединений проведен QSAR анализ. Анализ структура–диуретическая активность показал наибольшее влияние липофильности, энергетических параметров, пространственного строения и размеров молекулы. Причем диуретическая активность возрастает при увеличении показателя logP, уменьшении рефрактивности, объема и площади молекулы, увеличении энергии высшей занятой молекулярной орбитали. Увеличение заряда на атоме серы тиадіазольного циклу и атоме кислорода карбонільної групи, уменьшение угла между атомами серы, азота амідної групи и кислорода, а также увеличение угла между атомами азота тиадіазольного циклу, кислорода и азота амідної групи тоже приводит к усилению диуретической активности.

Полученные результаты диуретического действия синтезированных N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)замещенных амидов алканкарбоновых кислот свидетельствуют о потенциале поиска диуретиков среди производных 1,3,4-тиадіазолу. Полученные QSAR-модели будут использованы для моделирования и прогнозирования активности новых потенциальных диуретиков.

I. V. Drapak (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>)

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

# SYNTHESIS, DIURETIC ACTIVITY RESEARCH AND QSAR-ANALYSIS OF N-(1,3,4-THIA DIAZOL-2-IL)SUBSTITUTED AMIDES OF ALKANECARBOXYLIC ACIDS

**Key words:** N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids, synthesis, diuretic activity, QSAR-analysis

## ABSTRACT

Diuretics are effective drugs that are widely used in medicine, but have unwanted side effects. The derivative of thiadiazole – acetazolamide is a known diuretic. Therefore, the search for diuretics in this series and the establishment of quantitative «structure–activity» (QSAR) dependencies is appropriate.

The aim of the work was to synthesis N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted alkanes of alkanecarboxylic acids, study their diuretic activity, and QSAR analysis.

The objects of the study were N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted alkanes of alkanecarboxylic acids, obtained by the interaction of 2-amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiazole with the corresponding acylchlorides. Investigation of diuretic activity of synthesized compounds was carried out by the method of Berchin. Hyper-Chem and BuildQSAR software were used for calculation of molecular descriptors and QSAR-models.

Synthesis of 12 N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids, the structure of which was confirmed by PMR spectroscopy and elemental analysis. Studies of diuretic activity showed that the synthesized compounds had pronounced diuretic properties, and some of them according to activity indicators were approaching or exceeding comparative preparations. Compound N-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)propionamide showed the best diuretic effect: increased daily diuresis in white rats, in comparison with intact control, in 2.47 times ( $p \leq 0,001$ ), in comparison with hydrochlorothiazide was in 1,6 times and acetazolamide was 1,75 times. The calculation of the molecular descriptors of N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids was conducted. Based on the calculated values of molecular descriptors and diuretic activity values of 12 synthesized compounds, a QSAR analysis was performed. Analysis of structure-diuretic activity showed the greatest influence of lipophilicity, energy parameters, spatial structure and size of the molecule. Moreover, diuretic activity increases with increasing logP, decreasing the refractive, volume and area of the molecule, increasing the energy of the higher occupied molecular orbital. Increasing the charge on the Sulfur atom of the thiadiazole ring and the Oxygen atom of the carbonyl group, reducing the angle between the Sulfur atoms, the Nitrogen of the amide group and the Oxygen, and increasing the angle between the Nitrogen atoms of the thiadiazole ring, the Oxygen and the Nitrogen of the amide group, also increases diuretic activity.

The results of the diuretic activity of the synthesized compounds N-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)substituted amides of alkanecarboxylic acids show the potential for the search for diuretic agents among 1,3,4-thiadiazole derivatives. The resulting QSAR models will be used to modelling and prediction the activity of new potential diuretics.

*Електронна адреса для листування з автором: [iradrapak@ukr.net](mailto:iradrapak@ukr.net)  
(Драпак І. В.)*