

УДК 54.057:54.03:54.04:547.794.3

## СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-R<sup>1</sup>-N-(5-R)-1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ-БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІДІВ

Сич І.В., Перехода Л.О., Єршоміна З.Г.

Національний фармацевтичний університет

На основі реакції циклізації тіосемікарбазиду та заміщених похідних карбонових кислот отримано групу похідних 2-аміно-5-(R)-1,3,4-тіадіазолу як напівпродуктів в подальшому синтезі. При модифікації шляхом ацилювання отриманих сполук заміщеними бензолсульфохлоридами синтезовані 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-тіадіазол-2-іл-бензолсульфон-аміди. Чистоту отриманих сполук було доведено методом тонкошарової хроматографії. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, методами ІЧ- і <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії. Проведено прогноз фармакологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS, за результатами якого синтезовані сполуки мають перспективу прояву антидіабетичної та антимікобактеріальної дії.

**Ключові слова:** 1,3,4-тіадіазол, синтез, ІЧ- та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, прогноз фармакологічної активності.

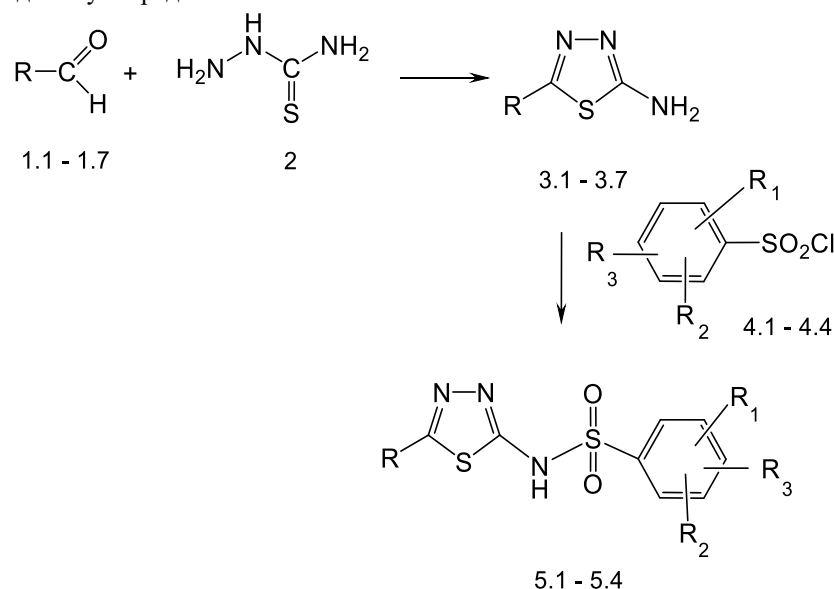
Аналіз даних сучасної літератури за останнє 10-ти річчя, у тому числі зарубіжної, показав, що багато джерел наукової літератури присвячено пошуку нових потенційно біологічно активних речовин на основі гетероциклічної системи 1,3,4-тіадіазолу. Похідні 1,3,4-тіадіазолу представляють собою

велику групу сполук з високими показниками протимікробної [1], протитуберкульозної [2-4], протидіабетичної [5], протипухлинної [6,7] та протисудомної активності [8,9].

На разі в клінічній практиці застосовується більш ніж 50 сульфамідних препаратів для лікування і профілактики бактеріальних інфекцій. Сполуки даного класу також виявляють діуретичні, антигіпертензивні та інші властивості. Сульфонілзаміщені азотовмісні системи відносяться до «привілейованих структур» в ряду об'єктів QSAR («Quantitative Structure - Activity Relationship»), в теперішній час активно створюються і тестуються на біологічну активність комбінаторні бібліотеки сульфамідів, що налічують десятки тисяч речовин. Відзначається все зростаючий інтерес до дослідження механізму утворення зв'язку N-S в біологічних об'єктах, що пов'язано з підтвердженням важливої ролі похідних ароматичних сульфонової кислоти в інгібуванні ферментів.

Враховуючи все вищенаведене, метою нашого дослідження було розширення кола похідних сульфонілзаміщених азотовмісних гетероциклічних систем шляхом синтезу 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-тіадіазол-2-ілбензолсульфонамідів та пошук на їх основі нових потенційно біологічно активних речовин.

Синтез напівпродуктів 2-аміно-5R-1,3,4-тіадіазолів **3.1-3.7** здійснено реакцією циклізації тіосемікарбазиду **2** і заміщених похідних карбонових кислот **1.1-1.7** в присутності концентрованої сірчаної кислоти. Використання алкіл (арил, гетерил) заміщених кислот дало змогу ввести різні замісники в 5 положення гетероциклу вже на стадії його формування. Реакцію проводили у відповідності зі схемою:



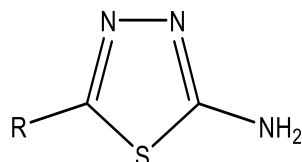
- 3.1 R=CH<sub>3</sub>
- 3.2 R=пропіл
- 3.3 R=*i*-пропіл
- 3.4 R=*втор*-бутил
- 3.5 R=бутил
- 3.6 R=адамантил
- 3.7 R=2, 4, 6-триметилфеніл

- 5.1 R=пропіл; R<sub>1</sub>= 2-OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>= 5-OCH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=H
- 5.2 R=пропіл; R<sub>1</sub>= 2-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>= 5-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=4-CH<sub>3</sub>
- 5.3 R=*втор*-бутил; R<sub>1</sub>= 2-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>= 5-CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=4-CH<sub>3</sub>
- 5.4 R=*i*-пропіл; R<sub>1</sub>= циклогексил; R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=H

Отримані речовини **3.1-3.7** являють собою білі кристалічні речовини, легко розчинні в етанолі при нагріванні, хлороформі і ацетоні, важко розчинні у воді. Заміна в реакції циклізації алкілзаміщених кислот на арилзаміщені суттєво не впливає на виходи цільових продуктів. Вони є задовільними та знаходяться в межах 75-84% (Табл.1). Введення гетерильного замісника значно знижує вихід

кінцевого продукту **3.6**, вірогідно за рахунок стеричних ускладнень.

Таблиця 1. Характеристики синтезованих речовин **3.1-3.7**



Сполука	$R_1$	Вихід, %	$T. \text{пл.}, ^\circ\text{C}$	Брутто-формула	%, N Вир./Зн.	%, S Вир./Зн.	$R_f^*$	$R_f^{**}$
3.1	-CH <sub>3</sub>	76	170-172	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> S	36,48/ 36,49	27,84/ 27,85	0,42	0,49
3.2		84	189-191	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S	29,34/ 29,35	22,38/ 22,39	0,43	0,50
3.3		83	187-189	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S	29,34/ 29,35	22,38/ 22,39	0,48	0,53
3.4		78	190-192	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S	26,72/ 26,73	20,39/ 20,41	0,57	0,56
3.5		81	164-166	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S	26,72/ 26,73	20,39/ 20,41	0,51	0,58
3.6		55	200-202	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	17,85/ 17,87	13,62/ 13,63	0,61	0,65
3.7	2,4,6- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	75	154-158	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S	19,16/ 19,17	14,62/ 14,64	0,58	0,61

Примітка:  $R_f$  визначали в системах: \* - бензол-етанол (8:2); \*\* - толуол-ацетон-етанол-аміак (45:45:7:3)

Чистоту отриманих сполук **3.1-3.7** визначали за допомогою ТШХ (пластинки на алюмінієвій підкладці марки Sorbfil, виробник Росія). Для підбору розчинників та їх сумішей для ТШХ враховували розчинність синтезованих сполук в рухомій фазі. Згідно з методикою підбору розчинників – елюентів для ТШХ та враховуючи вибірку розчинність по відношенню до окремих компонентів суміші нами були підібрані наступні системи розчинників: бензол-етанол (8:2) та толуол-ацетон-етанол-аміак (45:45:7:3). Змішані елюенти готували безпосередньо перед використанням з точним дозуванням компонентів, оскільки навіть

невеликі зміни складу суміші приводять до зміни величини  $R_f$  [10].

Будова одержаних сполук **3.1-3.7** доведена даними елементного аналізу, методами ІЧ- і <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії. В ІЧ-спектрах всіх сполук **3.1-3.7** спостерігаються всі смуги поглинання характерні для 1,3,4-тіадіазольного циклу [11]. В ІЧ-спектрах сполук **3.1-3.7** також присутні характерні смуги поглинання вільних валентних коливань аміногрупи в області 3246-2926 см<sup>-1</sup>, а також її деформаційні коливання на ділянці 1420-1490 см<sup>-1</sup>. Із збільшенням алкільного ланцюга в сполуках **3.4**, **3.5** спостерігається збільшення інтенсивності поглинання на ділянці 3000-2800 см<sup>-1</sup> (Табл. 2).

Таблиця 2. ІЧ спектри синтезованих сполук **3.1-3.7**, **5.1-5.4**

Сполука	$\nu_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{NH}_2}$	$\sigma_{\text{NH}}$	$\nu_{\text{SO}_2}$	$\nu_{\text{C=N}}$	$\nu_{\text{C-S-C}}$
3.1	3080.16	3234.22	-	-	1637.18	686.83
3.2	3124.25	32334.22	-	-	1637.23	686.68

3.3	3080.49	3231.09	-	-	1636.88	685.99
3.4	3080.35	3230.99	-	-	1639.89	685.92
3.5	3093.77	3246.40	-	-	1636.08	687.76
3.6	3080.56	3235.11	-	-	1636.08	685.92
3.7	3080.56	3221.35	-	-	1630.48	685.42
5.1	2962.24	-	1495.85	1308.66	1639.67	697.33
5.2	2949.54	-	1459.82	1308.44	1639.09	697.06
5.3	2947.76	-	1459.32	1307.25	1639.23	693.72
5.4	2926.99	-	1420.48	1312.99	1638.11	708.06

У ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах отриманих сполук присутній загальний двопротонний сигнал аміногрупи на ділянці від 2,5 до 2,82 м.ч. і сигнали протонів замісників у другому положенні гетероциклу (метильного, пропільного, *i*-пропільного, бутильного, втор-бутильного) на відповідних ділянках спектра

(табл. 3). В спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки 3.7 відповідно до симетрії адамантанового фрагмента чітко розрізняються в сильному полі (1,74-2,18 м.ч.) три типи протонів ядра цього каркасного вуглеводню –  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\delta$ , характерні для 1-монозаміщених адамантанів.

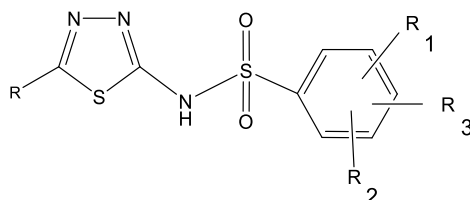
Таблиця 3. ЯМР  $^1\text{H}$  спектри синтезованих сполук 3.1-3.7, 5.1-5.4

Сполука	$\text{NH}_2$ , с	$\text{NH}$ , с	Ar-H	Сигнали протонів інших функціональних груп
3.1	2,64	-	-	2.21, 3 H, с, $\text{CH}_3$
3.2	2,77	-	-	1,85 H, т ( $\text{CH}$ ) 0.71-0.89, 6 H, м, (2 x $\text{CH}_3$ )
3.3	2,53	-	-	1,02, 3H,т ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 2,04, 2H,к ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 4,34, 2H,т ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ )
3.4	2,82	-	-	0,82, 3H,т, ( $\text{CH}_3$ ) 1,58 3H, д., ( $\text{CH}_3$ ) 2,01 2H, м., ( $\text{CH}_2$ ) 5,23 1H, м., ( $\text{CH}$ )
3.5	2,55	-	-	0.93 (3H, т, $\text{CH}_3$ ), 1.29–1.43 (2H, м, $\text{CH}_2$ ), 1.53–1.66 (2H, м, $\text{CH}_2$ ), 3.93–4.02 (2H, м, $\text{CH}_2$ )
3.6	2,58	-	-	1.74–1.82 (6H, м, 3 $\text{CH}_2$ Ad) 2.07 (3H, уш. с, 3 $\text{CH}$ Ad) 2.15–2.18 (6H, м, 3 $\text{CH}_2$ Ad)
3.7	2,50	-	6,78-7,37, 2H	2,04, 6H, с (2x $\text{CH}_3$ ) 2,22, 3H, с ( $\text{CH}_3$ )
5.1	-	6,81	6,75-7,45, 3H	0.91 т 3H, ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 1,83 к 2H, ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 3,92 т 2H, ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 2,13, 6H, с (2x $\text{CH}_3$ )
5.2	-	6,71	6,75-7,39, 2H	0.91 т 3H, ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 1,85 к 2H, ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 3,90 т 2H, ( $\text{CH}_3$ $\text{CH}_2$ $\text{CH}_2$ ) 2,05, 6H, с (2x $\text{CH}_3$ ) 2,12, 3H, с ( $\text{CH}_3$ )
5.3	-	6,76	6,70-7,30, 2H	0,84 3H,т., ( $\text{CH}_3$ ) 1,57 3H, д., ( $\text{CH}_3$ ) 2,06 2H, м., ( $\text{CH}_2$ ) 5,25 1H, м., ( $\text{CH}$ ) 2,13, 6H, с (2x $\text{CH}_3$ ) 2,16, 3H, с ( $\text{CH}_3$ )
5.4	-	6,78	6,67-7,59, 5H	1,83 H, т ( $\text{CH}$ ) 0.75-0.87, 6 H, м, (2 x $\text{CH}_3$ ) 1.4 ,10H ( $\text{CH}_2$ )

Цільові продукти 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-тіадіазол-2-іл-бензолсульфонаміди **5.1-5.4** одержували взаємодією напівпродуктів 2-аміно-5R-1,3,4-тіадіазолів **3.1-3.7** з надлишком заміщених бензолсульфохлоридів **4.1-4.4** в присутності безводного піридину (див. схему) за загальною методикою [12]. Реакція N-ацилювання

перебігає за класичним S<sub>N</sub>2-механізмом. Отримані речовини **5.1-5.4** являють собою білі кристалічні речовини, легко розчинні в етанолі при нагріванні, важко розчинні у воді (таблиця 4). Чистоту та індивідуальність отриманих сполук **5.1-5.4** визначали методом тонкошарової хроматографії (таблиця 4).

Таблиця 4. Характеристики синтезованих речовин **5.1-5.4**



Сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Вихід, %	Т. пл., °C	Брутто формула	%, N Вир./Зн.	%, S Вир./Зн.	R <sub>f</sub> <sup>*</sup>	R <sub>f</sub> <sup>**</sup>
5.1		2- OCH <sub>3</sub>	5- CH <sub>3</sub>	H	57	148-150	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	12,83/ 12,84	19,58/ 19,59	0,61	0,53
5.2		2-CH <sub>3</sub>	5- CH <sub>3</sub>	4- CH <sub>3</sub>	54	146-148	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	12,91/ 12,92	19,70/ 19,72	0,53	0,28
5.3		2- CH <sub>3</sub>	5- CH <sub>3</sub>	4- CH <sub>3</sub>	56	138-140	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	12,91/ 12,92	19,70/ 12,72	0,68	0,18
5.4		4- циклогексил	H	H	54	142-144	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	11,49/ 11,50	17,54/ 17,55	0,68	0,18

**Примітка:** R<sub>f</sub> визначали в системах: \* - бензол-етанол (8:2); \*\* - толуол-ацетон-етанол-аміак (45:45:7:3)

Доведення будови отриманих сполук проводили методами ІЧ (табл. 3) та <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії (табл. 4). В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах отриманих сполук **5.1-5.4** на відміну від спектрів вихідних сполук відсутній сигнал аміногрупи (табл. 4) та інтерпретовано загальні сигнали ароматичних протонів на ділянці 6,5-8,5 м.ч. Протони вторинної аміногрупи в сполуках **5.1-5.4** проявляються на ділянці від 6,81 до 6,71 м.ч. (табл. 3).

Прогнозування біологічної активності отриманих речовин для подальшого планування фармакологічного скринінгу було проведено за допомогою веб-сервісу PASS-online.

Програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 500 видів біологічної активності і допомагає зв'язати межі експериментального скринінгу для виявлення сполук-лідерів [13]. Цю програму ми використовували для оцінки спорідненості нових сполук до відомих лікарських засобів, тобто для характеристики їх лікоподібності. Обчислення ми проводили за допомогою інтернет-сервісу, який пропонує програмний пакет обробки введених структур та обчислення властивостей. За результатами прогнозу синтезовані сполуки є перспективними для досліджень на види біологічної активності, що наведені у табл. 5.

Таблиця 5. PASS-прогноз біологічної активності

Сполука	Активність							
	Антидіабетична	Протитуберкульозна	Противіразкова	Антимікобактеріальна	Антагоніст $\gamma 2$ нейропептидів	Інгібітор С1 - АТФази транспортування	Інгібітор глутамілendonopeптида-зи II	Антипаркінсонічна
3.1	0,722	-	-	0,678	-	0,757	-	-
3.2	0,911	-	-	-	-	0,699	-	0,770
3.3	-	-	-	0,580	-	0,734	0,589	0,602
3.4	0,612	-	0,577	0,584	-	0,692	-	-
3.5	0,732	0,558	-	0,689	-	0,575	0,557	-
3.6	-	-	-	-	-	-	-	0,560
3.7	-	-	-	0,581	-	0,565	0,664	-
5.1	0,687	0,524	0,524	-	-	-	-	-
5.2	0,799	0,678	0,516	0,589	0,579	0,573	0,567	-
5.3	0,857	-	-	-	-	-	-	-
5.4	0,914	0,584	-	0,508	-	0,528	0,565	-

В таблиці наведено лише ймовірності прояву ( $P_a$ ) сполуками біологічної дії. Ймовірності відсутності активності ( $P_i$ ) для цих сполук невисокі і в більшості випадків не перевищують значення 0,05. Результати прогнозування біологічної активності свідчать, що отримані сполуки мають перспективу прояви протидіабетичної активності (індекс активності ( $P_a$ ) в інтервалі від 0,612 до 0,914, індекс неактивності ( $P_i$ ) в інтервалі – 0,011 і 0,005; антимікобактеріальної дії ( $P_a$  знаходиться в інтервалі 0,508 і 0,689,  $P_i$  – 0,011 і 0,006).

#### Експериментальна частина

Температури плавлення визначали на блоці Кофлера. Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили за методом Дюма [14]. ЯМР  $^1H$  спектри реєстрували на приладі Varian Mercury при частоті 200 МГц, розчинник – ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви наведено в шкалі  $\delta$  (м.ч.). ІЧ спектри реєстрували на приладі Фур'є-спектрофотометрі Nicolet 380 на приставці «Smart Performer» з кристалом ZnSe. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальність речовин здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах «Silufol UV-254», Детектування хроматограми проводилось в УФ-променях приладу «Облучатель хроматографический УФС 254/365» (режим 254 нм).

Елементний аналіз сполук виконували на стандартному лабораторному обладнанні для мікроаналізу [13]. В роботі були використані реактиви виробництва фірми Sigma-Aldrich, USA.

#### Загальна методика синтезу 2-аміно-5 (R)-1,3,4-тіадіазолів (3.1-3.7)

Реакцію циклізації (1 моль) тіосемікарбазиду і (1 моль) заміщених похідних карбонових кислот проводили в присутності концентрованої сірчаної кислоти. Суміш гомогенізували та нагрівали при перемішуванні 3 години, постійно підтримуючи температуру реакційної суміші близько 70°C. Кінець реакції визначали методом ТШХ. Потім осад відокремлювали декантацією, розбавляли водою і нейтралізували 10% розчином NaOH до слабо лужної реакції. Кристалізували з етанолу.

#### Загальна методика синтезу 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-тіадіазол-2-ілбензолсульфонамідів (5.1-5.4)

2-аміно-5-1,3,4-тіадіазоли (0,1 моль) при нагріванні розчиняли в безводному піридині, додавали заміщені бензолсульфонілхлориди (0,15 моль) та нагрівали при температурі 85°C впродовж 30 хвилин. Кінець реакції визначали методом ТШХ. Після отримання осаду цільових продуктів, суміш виливали в воду, підкислену хлористоводневою кислотою до pH=3-3,5. Осад фільтрували, промивали водою та висушували. Кристалізували з етанолу.

**Висновки**

Здійснено синтез похідних 2-аміно-5 (R)-1,3,4-тіадіазолу та 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-тіадіазол-2-іл-бензолсульфонамідів. Хімічна будова синтезованих сполук доведена за допомогою спектральних методів (ІЧ - та ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії), чистота отриманих сполук доведена методом тонкошарової хроматографії. Проведено прогноз фармакологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS та визначено напрямки подальших досліджень. Перспективними для подальшого планування фармакологічного скринінгу видами активності є антидіабетична та антимікобактеріальна дії.

**References**

- Spalinska, K. Synthesis and Antibacterial Activity of Substituted Thiosemicarbazides and of 1,3,4-Thiadiazole or 1,2,4-Triazole Derivatives / K. Spalinska, H. Foks, A. Kedzia // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. - Vol. 181, №3. - P. 609-625.
- Hadizaden, F. Synthesis of  $\alpha$ -[5-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-imidazolylthio]acetic acids / F. Hadizaden, R. Vosooghi // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45, №5. – P. 1477-1479.
- Foroumadi, A. Antituberculosis agents x. synthesis and evaluation of in Vitro antituberculosis activity of 2-(5-nitro-2-furyl)- and 2-(1-methyl-5-nitro-1H-imidazol-2-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives / A. Foroumadi, F. Soltani, R. Jabini // Archives of Pharmacal Research. – 2004. – Vol. 27, №5. – P. 502-506.
- Javidnia, A. Synthesis of novel 2-(2-methylsulfonyl-1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-5-(alkylsulfonyl)-1,3,4-thiadiazoles / A. Javidnia, T. Akbarzaden, L. Firoozpour // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2011. – Vol. 48, №2. – P. 454-457.
- Du, X. Phenylalanine derivatives as GPR142 agonists for the treatment of Type II diabetes / X. Du, Y.-J. Kim, S. Lai // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22, №3. – P. 6218-6223.
- Mavrova, A. Ts. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells / A. Ts. Mavrova, D. Wesselinova, Y. A. Tsenov // European Journal of Medicinal Chemistry – 2009. – Vol. 44, Iss. 1. – P. 63–69.
- Kumar, D. Synthesis and anticancer activity of 5-(3-indolyl)-1,3,4- thiadiazoles / D. Kumar, N. M. Kumar, Kuei-Hua Chang // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, Iss. 10. – P. 4664–4668.
- Glotova, T. E. New 1,3,4-thiadiazole derivatives from 1-benzylidenethiocarbonylhydrazides and 3-Bromo-1-phenylprop-2-yn-1-one / T. E. Glotova, M. Yu. Dvorko, V. G. Samoilov, I. A. Ushakov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – Vol. 44, №6. – P. 866-869.
- Rajak, H. Synthesis of Novel 2,5-Disubstituted 1,3,4-Thiadiazoles: Structural Requirements Necessary for Anticonvulsant Activity / H. Rajak, N. Aggarwal, S. Kashaw, M. D. Kharya, P. Mishra // Journal of the Korean Chemical Society. – 2010. Vol. 54, № 1. P. 158–164.

10. Fair, J. D. Flash column chromatograms estimated from thin-layer chromatography data / J. D. Fair, C. M. Kormos // Journal of Chromatography A. - 2008, 1211(1-2), P. 49-54.

11. Tarasevich, B.N. IR spectra of the major classes of organic compounds / B. N. Tarasevich // M. : MGU, 2012. - 54 P.

12. Patent 767102 RU, C070239/69, C07D285/12. Method of obtaining sulfanilamide / Z. I. Demchenko, G. F. Kumerov, [and etc.]; The branch of the National Research Institute of Chemical and Pharmaceutical. - Appl. 09.09.78; publ. 30.09.80, bull. 36, 1980

13. Прогноз біологічної активності [Електронний ресурс] / Режим доступу : <http://www.way2drug.com/PASSOnline/services.php>

14. Klimova, R. A. Basic micromethods analysis of organic compounds / R. A. Klimova // M. : Chemistry, 1967. - P. 4-55.

**UDC: 54.057:54.03:54.04:547.794.3**

**NEW DERIVATIVES OF 2-R<sup>1</sup>-N-(5-R)-1,3,4-THIADIAZOL-2-YL-BENZOLSULFONAMIDES: SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY PREDICTION**  
**Sych I.V., Perekhoda L.O., Ieremina Z.G.**

**Introduction:** The analysis of modern literature, including overseas one, showed that a lot of the scientific researches is devoted to finding and creating biologically active compounds on base 1,3,4-thiadiazole. Derivatives of 1,3,4-thiadiazole are the large group of heterocyclic compounds with high rates of antimicrobial, antituberculosis, antidiabetic, antineoplastic and anticonvulsant activity.

**Material and methods:** The purpose of this study was the expansion of sulfone derivatives substituted nitrogen-containing heterocyclic systems through the synthesis of 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-thiadiazol-2-іл-бензолсульфонамідів and prediction their pharmacological activity for future planning pharmacological screening. Synthesis of semi-products 2-amino-5-R-1,3,4-thiadiazoles was carried out by cyclization thiosemicarbazide and substituted derivatives of carboxylic acids in the presence of concentrated sulfuric acid. The synthesis of target compounds 2-R<sup>1</sup>-N(5-R)-1,3,4-thiadiazol-2-ylbenzolsulfon-amides was carried out by N-acylation of 2-amino-5R-1,3,4-thiadiazole substituted benzolsulfonchlorides in the presence of anhydrous pyridine. The reaction proceeds by the classic S<sub>N</sub><sup>2</sup>-mechanism. The resulting compounds are white crystalline substances, soluble in alcohol, chloroform and acetone, difficult to dissolve in water. Yields of obtained compounds was satisfactory (76-84%). The purity of the obtained compounds was determined by TLC. The structure of the obtained compounds was proved by elemental analysis, IR methods and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. NMR <sup>1</sup>H spectra were recorded at Bruker WM spectrometer (200 MHz); solvent DMSO-d<sub>6</sub>; chemical shifts were in ppm, internal standard (TMS (tetramethylsilane)) was used. The prognosis of biological activity for obtained compounds were carried out using the program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) in order to plan the further pharmacological screening. The program PASS

predicts more than 500 kinds of biological activity using the chemical structural formula and helps to narrow the limits of experimental screening to identify compounds-leaders. This program is used just to assess the affinity of new compounds with known drugs, that is, to characterize their «drug likeness». The calculation was conducted with the help of Internet service that offers the software package of processing of listed structures and calculation of properties.

**Results and discussion:** Synthesis of new potential biological active substances 2-R<sup>1</sup>-N (5-R)-1,3,4-thiadiazol-2-ilbenzolsulfonamides has been carried out. Finished products have been obtained by the interaction of 2-amino-5-(R)-1,3,4-thiadiazoles with corresponding substituted benzolsulfochlorides in the presence of anhydrous pyridine. Target products have been obtained with satisfactory yields. All semi-products have two-proton signal of aminogroup in the area from 2.5 to 2.82 ppm in NMR<sup>1</sup>H spectra. Signals of protons substituents in the second position of the heterocycle (methyl, propyl, i-propyl, butyl, sec-butyl) on corresponding areas of spectra is present in NMR<sup>1</sup>H spectra of the all initial compounds aswell. In contrast to the spectrums of initial compounds signals of amino groups at the spectra of the finished compounds are absent. All spectra of the target products have the secondary amino group signal at 6.81 and 6.71 ppm areas. The purity of the obtained compounds determined by TLC. Prediction of biological activity derived substances was conducted using a computer program PASS.

**Conclusion:**

The group of 2-R<sup>1</sup>-N-(5-R)-1,3,4-thiadiazol-2-ylbenzolsulfonamides has been synthesized by acylation of the corresponding 2-amino-5-(R)-1,3,4-thiadiazoles. The structures of the synthesized compounds have been proved by elemental analysis, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy data. All substances for which the PASS program prognosis was carried out can show themselves as potential antidiabetic and antimycobacterial drugs.

**Key words:** 1,3,4-thiadiazole, synthesis, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, prognosis of biological activity.