

УДК 615.012.1:547.789/.793

## МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ТА МОЖЛИВІ НАПРЯМИ ХІМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ПОХІДНИХ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛУ (огляд)

М. Лелюх<sup>1\*</sup>, І. Чабан<sup>1</sup>, В. Матійчук<sup>2</sup>, Б. Зіменковський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
вул. Пекарська, 69, 79010 Львів, Україна;

<sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: lelyukh.m@gmail.com

Проведено огляд літературних джерел, на основі якого систематизовано дані про методи одержання та можливі напрями хімічної модифікації гетероциклічних систем на основі 1,3,4-оксадіазолу. З'ясовано, що зазначений скафолд є одним із важливих гетероциклічних фрагментів, які розглядають як перспективні структурні матриці для конструювання нових лікоподібних молекул.

*Ключові слова:* методи одержання, похідні 1,3,4-оксадіазолу, хімічна модифікація реакція циклодегідратації, окисна циклізація.

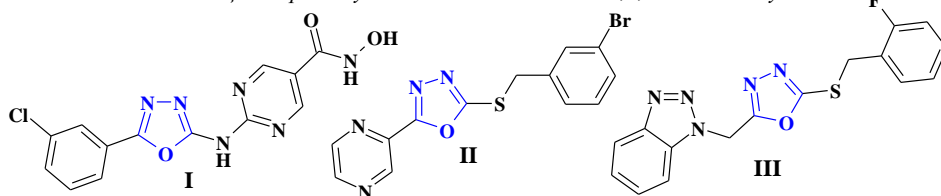
DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.256>

### 1. Вступ

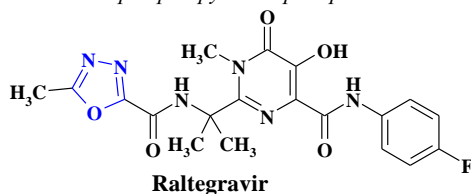
Одним із головних завдань сучасної органічної та медичної хімії є молекулярний дизайн нових сполук, що володіють певним видом та рівнем фармакологічної активності. До актуальних об'єктів пошуку належать, зокрема, Оксиген- та Нітрогенвмісні п'ятичленні гетероцикли, серед яких окрему нішу займають похідні 1,3,4-оксадіазолу. Останній є відомим фармакофорним фрагментом, що володіє широкими можливостями в плані хімічної модифікації та визначеним різностороннім фармакологічним потенціалом. Серед цього класу сполук ідентифіковані інгібітори гістондеацетилази HDAC **I** [1], теломерази **II** [2] та кіназ сімейства ФАК (*focal adhesion kinase*) **III** [3] як потенційні протипухлинні засоби (рис. 1), індуктори мітохондріально-опосередкованого апоптозу [4], а також інгібітори багатьох інших фізіологічно важливих ферментів та білків:  $\alpha$ -глюкозидази [5], катепсину К [6], тирозинази [7], пірофосфатази та фосфодіестерази NPP1 (*nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1*) [8], біосистеми ЦОГ-2/5-ЛОГ [9] тощо.

До похідних 1,3,4-оксадіазолу належить антиретровірусний препарат – Ралтегравір [10, 11], який є першим представником нового класу інгібіторів HIV-1-інтегрази, що отримав у жовтні 2007 р. дозвіл FDA (*Food and Drug Administration, U.S.A.*) на впровадження в медичну практику. Крім того, ядро 1,3,4-оксадіазолу входить до складу затверджених протипухлинних (*Zibotentan*) та антигіпертензивних (*Tiodazosin, Nesapidil*) засобів (рис. 1).

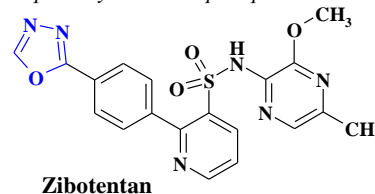
## Потенційні протипухлинні агенти на основі 1,3,4-оксадіазолу



## Антиретровірусний препарат



## Протипухлинний препарат



## Антигіпертензивні засоби

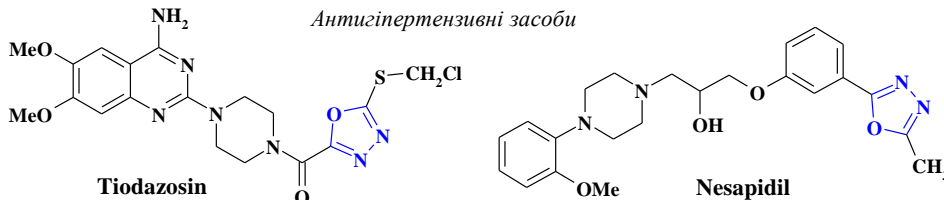


Рис. 1. Фармакологічний потенціал похідних 1,3,4-оксадіазолів

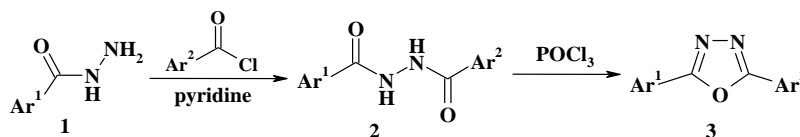
Fig. 1. Pharmacological potential of 1,3,4-oxadiazole derivatives

Важливо зазначити, що поєднання ядра 1,3,4-оксадіазолу з різними гетероциклічними фрагментами у багатьох випадках супроводжувалось виникненням синергічного ефекту [12–15]. Крім того, 1,3,4-оксадіазольний гетероцикл вважають біозостерним фрагментом до амідної та естерної груп, які значною мірою сприяють посиленню фармакологічної активності, беручи участь в утворенні водневих зв'язків з рецепторами [16].

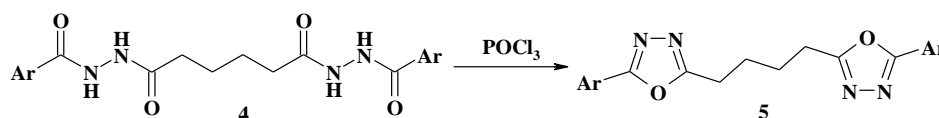
## 2. Результати досліджень та їх обговорення

*Методи синтезу неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-оксадіазолу*

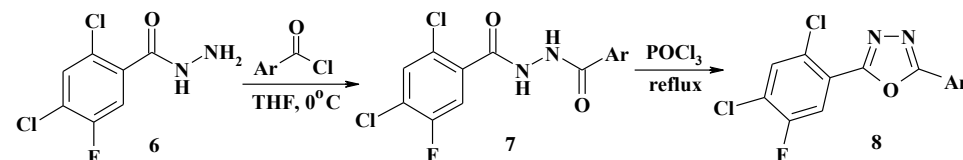
Загальноприйнятим методом одержання 1,3,4-оксадіазольного циклу вважають реакцію циклодегідратації діацилгідразинів під впливом різних водовідбірних реагентів – тіонілхлориду, пентаоксиду або оксохлориду фосфору, поліфосфornoї та сульфатної кислот, ацетангідриду тощо. Так, унаслідок реакції між гідрозидами **1** та хлорангідридами ароматичних кислот у середовищі піридину за нагрівання утворюються несиметричні діарoїлгідрозиди **2**, які під дією оксотрихлориду фосфору циклізуються з утворенням відповідних 2,5-діарoїл-1,3,4-оксадіазолів **3** [17]:



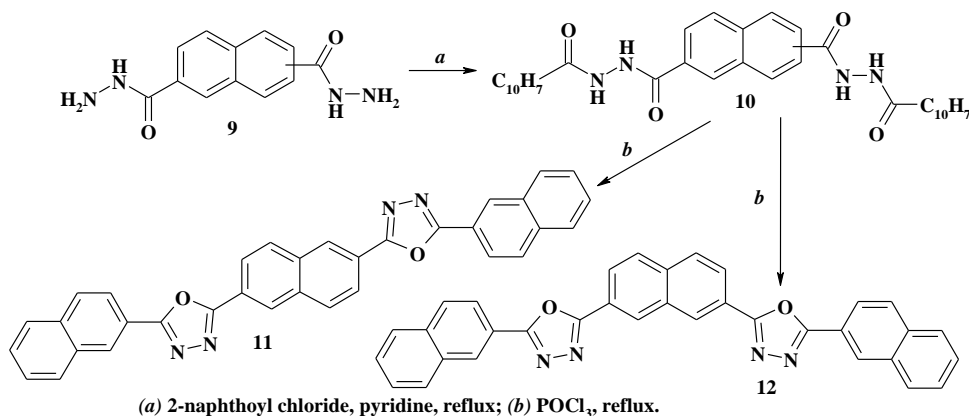
Циклізацією симетричних діароїлдигідрозидів адипінової кислоти **4** в аналогічних умовах *M. Al-Talib* та співавтори отримали похідні 1,4-біс-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)бутану **5** [18] за схемою:



Унаслідок ацилювання гідрозиду 2,4-дихлоро-5-флюоробензоатної кислоти **6** хлорангідридами ароматичних кислот одержано діароїлдигідрозиди **7**, які за нарівання в середовищі оксохлориду фосфору циклізують з утворенням цільових 2-(2,4-дихлоро-5-флюорофеніл)-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **8** [19]:

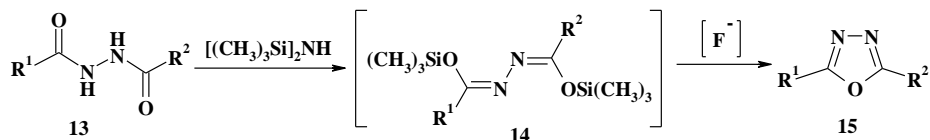


На основі дигідрозидів нафтален-2,6(7)-дикарбонових кислот **9** в реакції з 2-нафтоїлхлоридом одержано відповідні ацильовані похідні **10**, які під дією оксохлориду фосфору циклізують з утворенням 1,3,4-оксадіазольного циклу. Такий підхід допоміг одержати чимало оригінальних поліциклічних нафталенвмісних систем, з'єднаних 1,3,4-оксадіазольним лінкерним циклом за положеннями 2 та 6 (2,6-ізомер) **11** або 2 та 7 (2,7-ізомер) **12** стосовно центрального ядра нафталену. Проведено рентгеноструктурний аналіз цільових сполук, що достовірно підтверджує їх структуру [20].

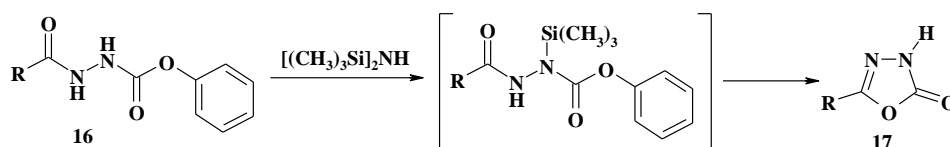


З метою пом'якшення умов проведення реакції *B. Rigo* та співавтори запропонували метод одержання 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів на основі циклодегідратації *N*-ацилгідрозидів під дією різноманітних силіційорганічних сполук, серед яких гексаметилдисилазан (HMDS), триметилхлоросилан та диметилдихлоросилан. Зазначені перетворення реалізуються через утворення проміжного біс-триметилсилілдіацилгідрозиду, циклізація якого відбувається під дією специфічних каталізаторів, які є донорами фторид-іона.

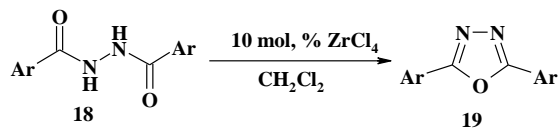
За твердженням авторів, реакція циклодегідратації між діацилгідрозинами **13** та гексаметилдисилазаном проходить за перемішування протягом 9–16 год і супроводжується утворенням інтермедіату **14**, який у присутності тетрабутиламонію фториду циклізує без виділення з реакційного середовища проміжних продуктів, що допомогло з виходами 85–90 % одержати дизаміщені похідні 1,3,4-оксадіазолу **15** [21]:



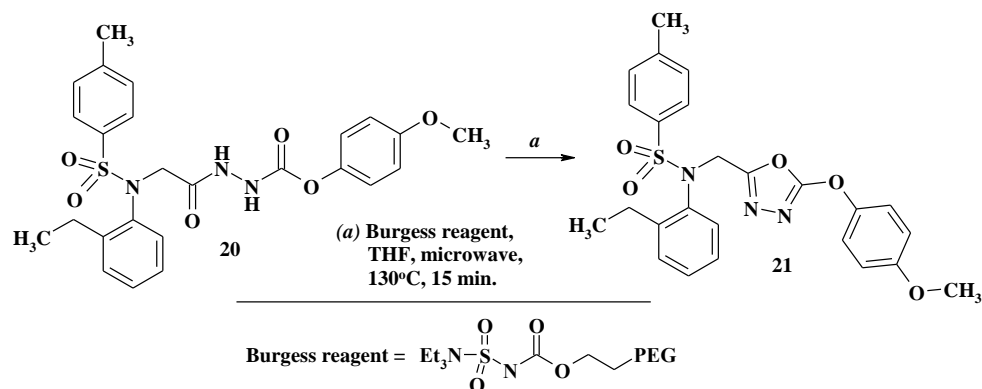
У наведених умовах  $N^3$ -ацильні похідні фенілкарбазинату **16** утворюють відповідні 4*H*-1,3,4-оксадіазол-5-они **17** [21]:



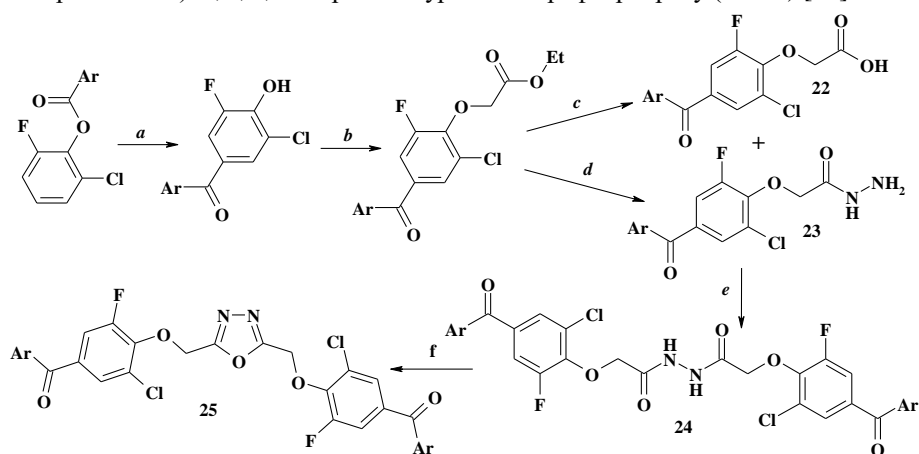
Синтез симетричних 2,5-діарил-1,3,4-оксадіазолів **19** проведено шляхом циклізації відповідних  $N,N$ -діацилгідрозинів **18** під дією цирконію (IV) хлориду як каталізатора. Реакція відбувається за кімнатної температури в середовищі дихлорметану протягом 3 год з виходами кінцевих продуктів понад 70 % [22]:



Використання реагенту Бургеса (*polymer-supported Burgess reagent*) як циклізуючого агента допомогло А. Халлу та співавторам за наявності мікрохвильового випромінювання на основі діацилгідрозину **20** в середовищі тетрагідрофурану (THF) одержати 2-(4-метоксифенілокси)-1,3,4-оксадіазол **21** з 4-толілсульфамідним фрагментом у положенні 5 [23]:



Чимало симетричних дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів **25** одержано шляхом циклізації *N,N*-біс-[2-(4-ароїларилокси)ацетил]гідразинів **24** під дією ангїдриду трифторметансульфокислоти та піридину в середовищі дихлорметану. Синтез вихідних дигідразидів **24** проведено унаслідок реакції ацилювання похідних 4-ароїларилоксиацетатної кислоти **22** та гідразидів **23** під дією 2,6-лутидину та *O*-(бензотріазол-1-іл)-*N,N,N,N*-тетраметилуронію тетрафторборату (*TBTU*) [24]:

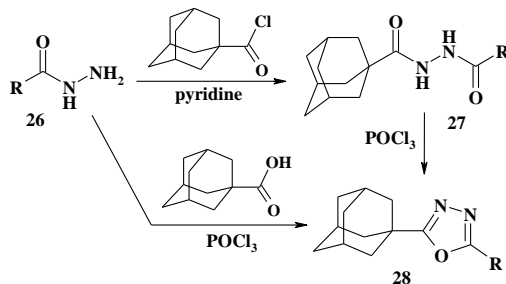


(a) AlCl<sub>3</sub>, 150°C, 1h; (b) BrCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 60°C, 3h; (c) 10% NaOH, THF, r.t., 1h;

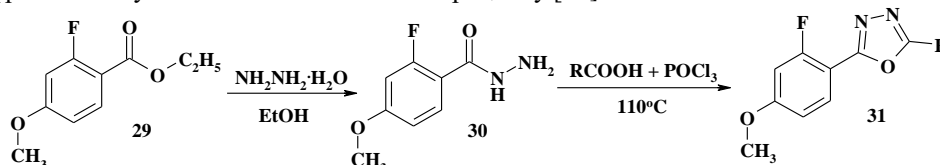
(d) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 0°C, 1h; (e) 2,6-lutidine, TBTU, DCM, r.t., 12h; (f) triflic anhydride, pyridine, DCM, 0°C, 3h

Усі описані перетворення умовно належать до двостадійних методів одержання дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів, оскільки включають стадію утворення та виділення *N,N*-діацилгідразинів з наступною циклізацією під дією водовідбірних реагентів. Разом із тим, у літературі досить часто простежуються методи одностадійного синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолу шляхом безпосередньої конденсації гідразидів з карбоновими кислотами або їх хлорангідридами, однак усі вони, зазвичай, потребують досить жорстких умов, зокрема тривалого кип'ятіння.

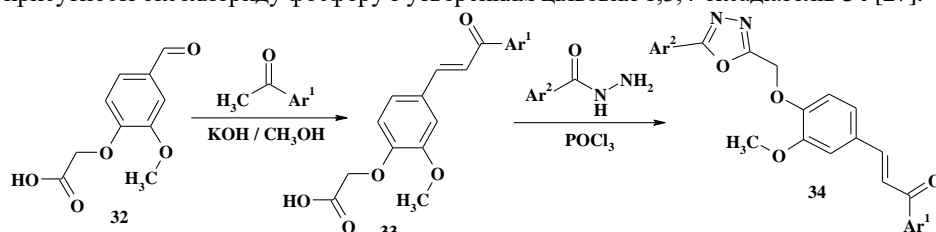
Так, у взаємодії гідразидів карбонових кислот **26** з хлорангідридом адамантан-1-карбонової кислоти в середовищі піридину одержано відповідні *N*-адамантанойлгідрази **27**, які циклізують за кип'ятіння протягом години в середовищі оксохлориду фосфору. Такий підхід дав змогу провести синтез 1,3,4-оксадіазолів **28** з адамантановим фрагментом у положенні 2. Крім того, запропоновано альтернативний одностадійний метод одержання цільових сполук **28** шляхом взаємодії вихідних гідразидів **26** з адамантан-1-карбоною кислотою в середовищі оксохлориду фосфору [25]:



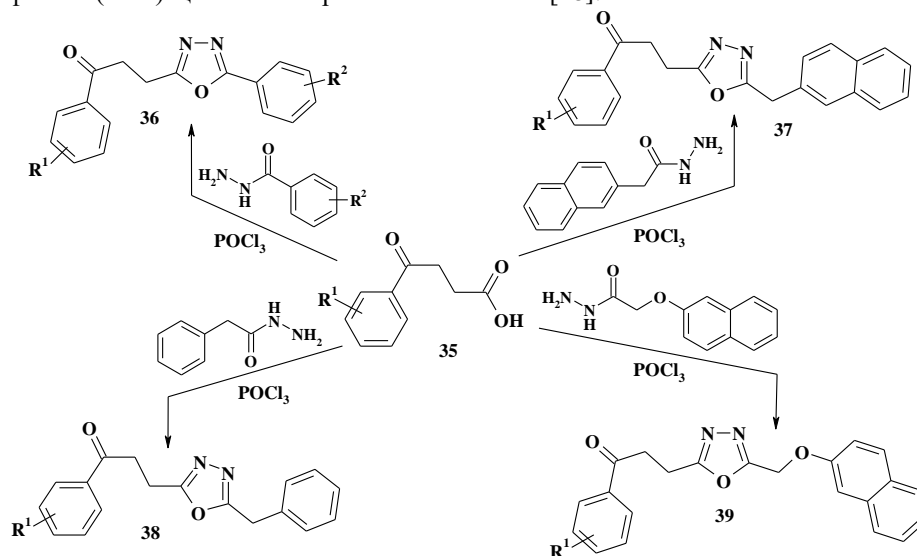
На основі метилового естеру 2-флюоро-4-метоксibenзоатної кислоти **29** в реакції гідразинолізу одержано відповідний гідрозид **30**, який взаємодіє з карбоновими кислотами в умовах класичної одностадійної циклодегідратації з утворенням 5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів **31** з 2-флюоро-4-метоксифенільним фрагментом у положенні 2 базового гетероциклу [26]:



Наявність вільної карбоксильної групи в молекулах халконів **33**, отриманих взаємодією 2-(4-форміл-2-метоксифенілокси)ацетатної кислоти **32** з відповідними ацетофенонами в умовах конденсації Кляйзена-Шмідта за наявності лужного каталізу, допомогла провести їх хімічну модифікацію з гідрозидами ароматичних кислот у присутності оксохлориду фосфору з утворенням цільових 1,3,4-оксадіазолів **34** [27].

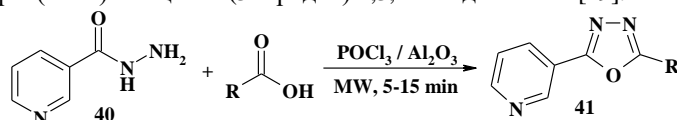


Групу 2-( $\beta$ -ароїлетил)заміщених 1,3,4-оксадіазолів **36–39** одержано на основі  $\beta$ -ароїлпропіонатних кислот **35** в реакції циклізації з гідрозидами фенолацетатної, нафтил-2-(окси)ацетатної та ароматичних кислот [28]:

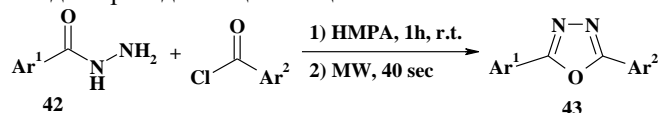


Також з'ясовано, що суттєво скоротити тривалість процесу циклізації допомагає наявність мікрохвильового впливу. Наприклад, унаслідок реакції гідрозиду нікотинової кислоти **40** з ароматичними або аліфатичними кислотами в середовищі оксохлориду

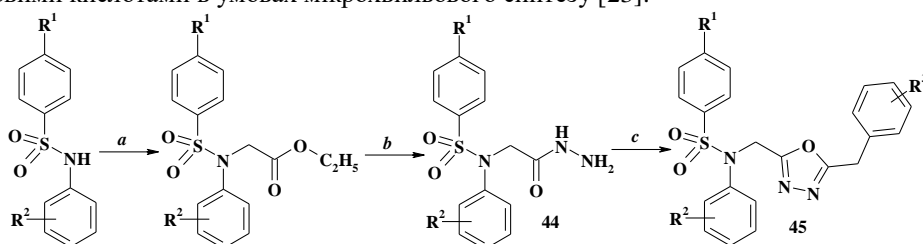
фосфору під дією мікрохвильового випромінювання *K. M. Khan* та співавтори одержали відповідні 5-арил(алкіл)заміщені 2-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазоли **41** [29]:



У взаємодії ароїлгідразинів **42** з невеликим надлишком хлорангідридів ароматичних кислот у середовищі гексаметилфосфаміду (*HMPA*) синтезовано несиметричні 2,5-діарил-1,3,4-оксадіазоли **43** [30]. Реакція проходить протягом години за кімнатної температури до припинення екзотермічного процесу, після чого реакційну суміш без виділення проміжного інтермедіату піддають мікрохвильовому випромінюванню для проведення циклізації.

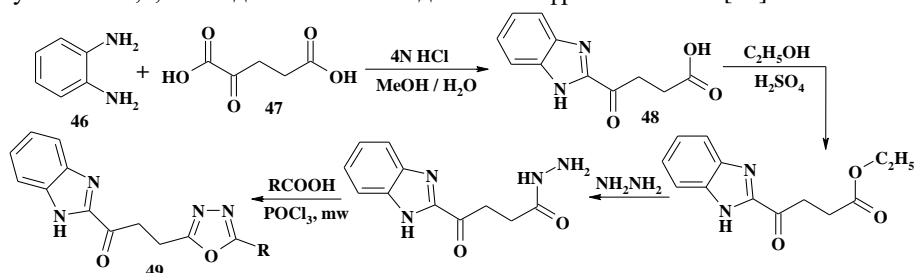


Синтез нових 2-бензил-1,3,4-оксадіазолів **45** проведено на основі гідразидів арилсульфонілацетатної кислоти **44** в реакції циклодегідратації з арилалканкарбоновими кислотами в умовах мікрохвильового синтезу [23]:



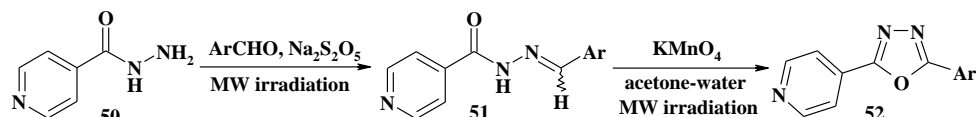
(a) NaH, DMF, ethyl bromoacetate; (b) hydrazine hydrate, heat or microwave; (c) phenylacetic acid derivative, POCl<sub>3</sub>, microwave, 100°C, 30 min.

Конденсацією *o*-фенілендіаміну **46** з  $\alpha$ -кетоглутаровою кислотою **47** у присутності хлоридної кислоти *M. Rashid* та співавтори одержали 4-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-4-оксобутиратну кислоту **48**, яку модифіковано в тристадійному синтезі 1,3,4-оксадізолів з бензімідазольним фрагментом **49** [31]:

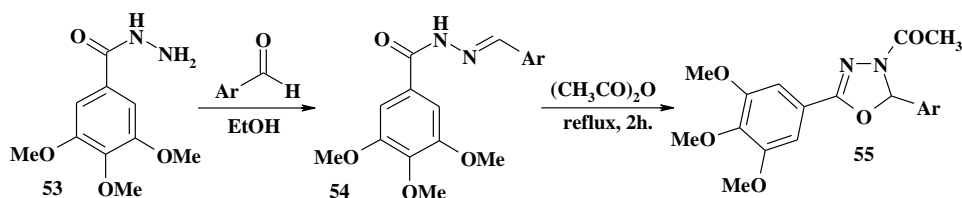


Ще одним напрямом синтезу неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-оксадіазолу є реакція окисної циклізації гідразид-гідрозонів, отриманих взаємодією між гідразидами карбонових кислот та альдегідами. До окисних реагентів, які найчастіше використовують у цій реакції, належать KMnO<sub>4</sub> в ацетоні, Br<sub>2</sub> в ацетатній кислоті, Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, хлорамін Т та ін.

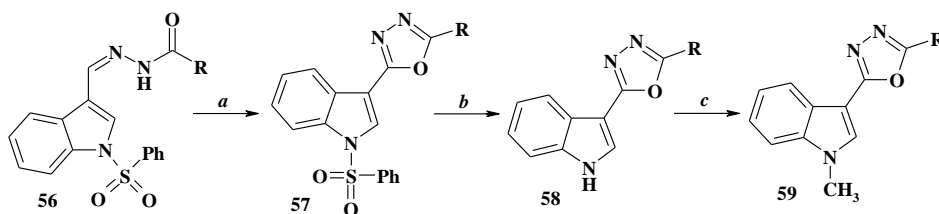
Реалізація такого підходу допомогла *G. Navarrete-Vazquez* та співавторам одержати групу 2-(4-піридил)-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **52** шляхом циклізації *N*-(арилметиліден)ізонікотиніолгідразонів **51**, отриманих унаслідок конденсації ізонікотиніолгідразиду **50** з альдегідами, під дією калію перманганату в середовищі ацетон-вода (5:1) під впливом мікрохвильового опромінення [32]:



У взаємодії гідразиду 3,4,5-триметоксibenзоатної кислоти **53** з ароматичними альдегідами одержано відповідні *N*-ариліденгідразиди **54**, які в середовищі ацетангідриду циклізують з утворенням 3-ацетил-2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазолів **55** [33]:

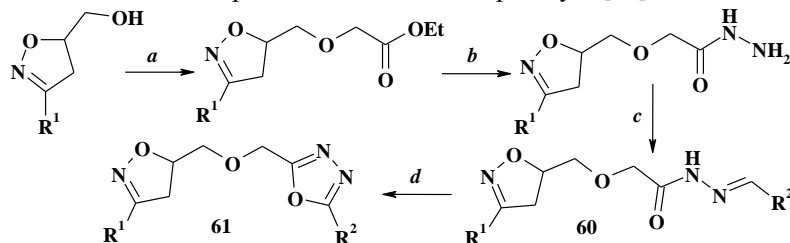


Використовуючи *N*-ацилгідразони на основі індол-3-карбальдегіду **56** як вихідні реагенти в реакції циклізації з [біс-(трифторацетокси)йодо]бензолом (*BTI*), одержано індоліл-1,3,4-оксадіазоли **57** з *N*-фенілсульфоновим фрагментом. Останні внаслідок лужного гідролізу утворюють *N*-незаміщені індоліл-оксадіазоли **58**, які шляхом алкілювання модифіковано у відповідні *N*-метильні похідні **59** [34]:



(a)  $\text{PhI}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ , grinding, r.t.; (b)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ , reflux, 3h; (c)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{DMSO}$ , stirring, r.t.

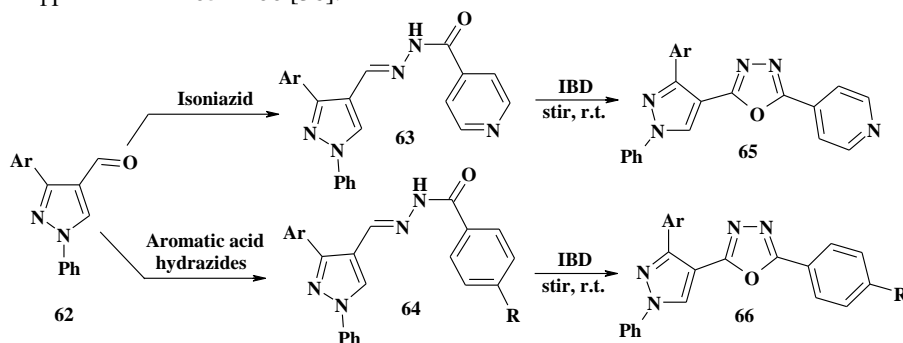
Синтез нових 1,3,4-оксадіазолів з ізооксазольним фрагментом **61** проведено циклізацією відповідних гідразонів **60** під дією хлораміну Т [35]:



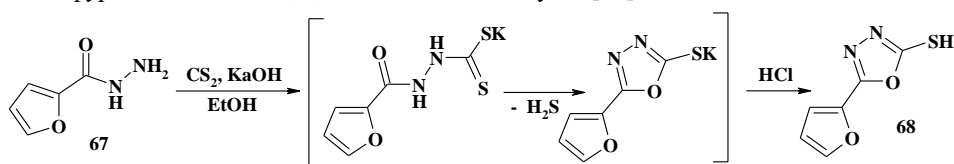
(a)  $\text{ClCH}_2\text{COOEt}$ ,  $(\text{Bu})_4\text{N}^+\text{Br}^-$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{THF}$ , stirred, 12h; (b)  $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ , reflux, 2h; (c)  $\text{R}^2\text{CHO}$ ,  $\text{EtOH}$ , reflux, 3h; (d) chloramine-T trihydrate,  $\text{EtOH}$ , reflux, 3h.



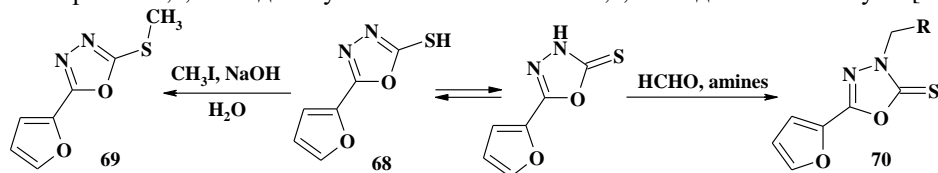
Унаслідок реакції окисної циклізації *N*-ацилгідрозонів **63** та **64**, отриманих за взаємодії піразоліл-4-карбальдегідів **62** з ізоніазидом та гідрозидами ароматичних кислот, дією йодобензолдіацетату (*IBD*) в середовищі дихлорометану *S. Bansal* та співавтори синтезували групу 2-арил(4-піридил)-1,3,4-оксадіазолів з діарилпіразольними фрагментами **65** та **66** [36]:



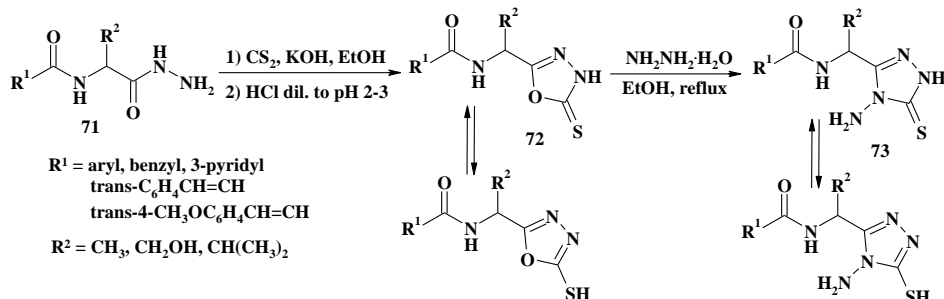
Відомим методом синтезу похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу на основі гідрозидів карбонових кислот є взаємодія останніх із сірковуглецем за нагрівання в спиртовому розчині лугів з подальшим підкисленням реакційного середовища. В наведених умовах на основі гідрозиду фуран-2-карбонової кислоти **67** проведено синтез фурилзаміщеного 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу **68** [37]:



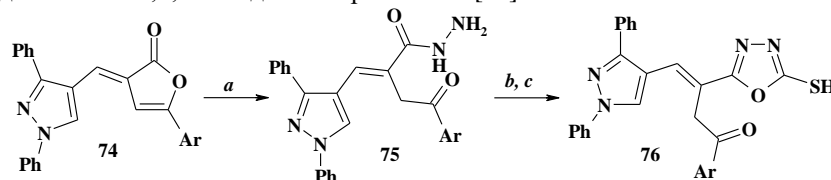
Наявність тіон-тіольної таутомерії допомогла провести подальшу хімічну модифікацію сполуки **68** в реакціях *S*-алкілювання з метилйодидом та Манніха з формальдегідом та ароматичними і циклічними амінами з утворенням відповідних похідних 2-метилмеркапто-1,3,4-оксадіазолу **69** та 3-амінометил-3*H*-1,3,4-оксадіазолін-2-тіону **70** [37]:



На основі гідрозидів хіральних карбонових амінокислот **71** проведено синтез 2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів **72**, які в реакції з гідразингідратом утворюють відповідні 1,2,4-тріазол-5-тіони **73**. Існування двох таутомерних форм для сполук **72** та **73** (тіонної – в твердому стані та тіольної – в розчині) підтверджено за наявністю на ІЧ-спектрах смуги поглинання в області 1 240–1 142  $\text{cm}^{-1}$ , що відповідає  $\text{C}=\text{S}$  групі тіонної форми, та характерного сигналу  $\text{SH}$ -групи в області 14–15 м.ч. в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах [38].

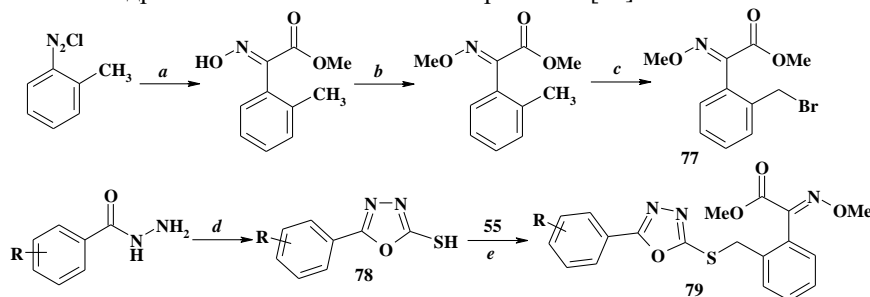


Гідразинолізом піразоліл-фуран-2-онів **74** одержано відповідні гідразиди  $\alpha$ -піразол-4-ілметиліден- $\beta$ -ароїлпропіонатних кислот **75**, які використано для синтезу неконденсованих 1,3,4-оксадіазол-піразолів **76** [39]:



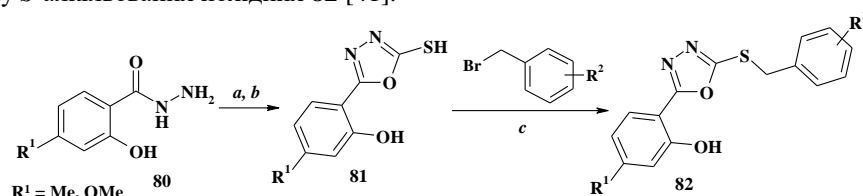
(a)  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , EtOH, r.t., stirring; (b)  $\text{CS}_2$ , NaOH, EtOH, reflux, 2h; (c) HCl dil.

На основі метилового естеру (*E*)- $\alpha$ -(метоксіміно)-[(2'-бромометил)феніл]-ацетатної кислоти **77** як алкілюючого реагенту у взаємодії з 5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-тіолами **78** одержано *S*-бензилмеркапто-1,3,4-оксадіазоли **79**, *E*-конфігурацію яких підтверджено відсутністю крос-пиків між резонансними протонами  $\text{NOCH}_3$ -групи та ароматичного ядра на основі 2D-NOESY спектрів ПМП [40].



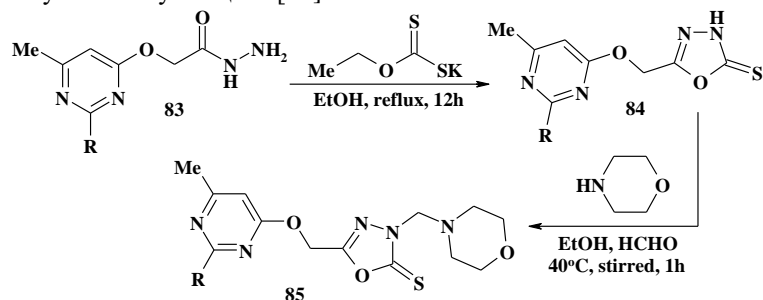
(a)  $\text{HON=CH-COOMe}$ ,  $\text{CuSO}_4\text{-Na}_2\text{SO}_3$ , pH 6-7; (b) NaH,  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ;  
 (c) NBS,  $\text{CCl}_4$ , reflux; (d)  $\text{CS}_2$ , KOH, reflux 8h; (e)  $\text{CH}_3\text{ONa/DMF}$ , overnight.

В аналогічних перетвореннях використано гідразиди 4-заміщених саліцилатних кислот **80**, що дало змогу синтезувати відповідні 2-меркапто-1,3,4-оксадіазоли **81**, які за подальшої взаємодії з різними бензилбромідами утворюють групу *S*-алкільованих похідних **82** [41]:

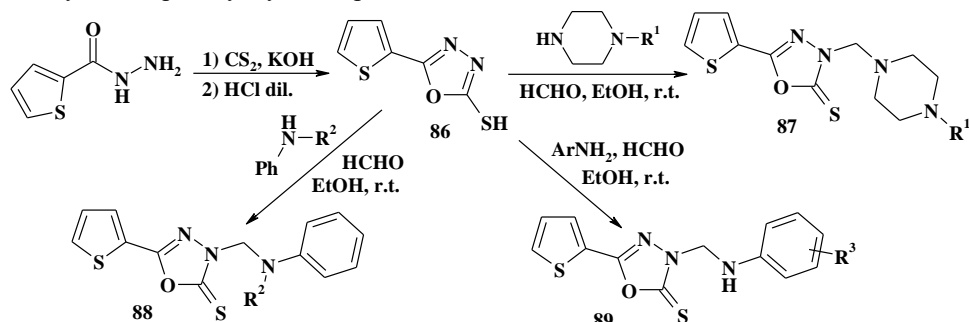


(a)  $\text{CS}_2/\text{KOH}$ , 95% ethanol, reflux, 24 h; (b) HCl, pH 5-6; (c) NaOH, acetonitrile, reflux, 8-24 h.

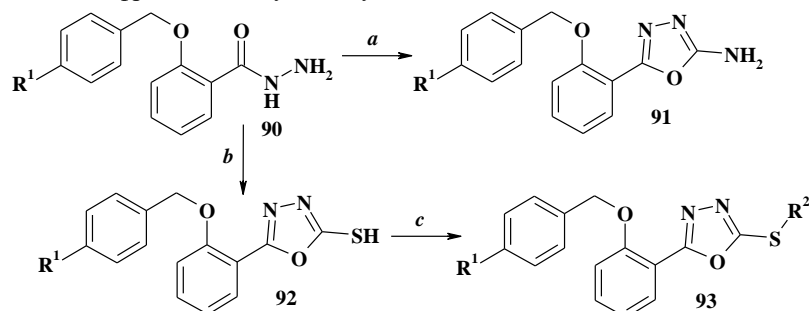
*Jakubkiene V.* та співавтори запропонували метод одержання 1,3,4-оксадіазол-2-тіонів **84**, який полягає в циклізації гідразидів карбонових кислот **83** під дією калію етилксантогенату в спиртовому середовищі та їх подальшій модифікації в реакції з морфоліном та формальдегідом у середовищі етанолу. Такий підхід допоміг провести синтез 3-морфолінометил-1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіонів **85** з піримідиновим фрагментом у боковому ланцюзі [42]:



Синтез ряду 3-ариламіно(піперазил)метиленамічених 2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-тіолів **87–89** проведено взаємодією вихідного 5-(тіофен-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолу **86** з первинними ароматичними амінами, *N*-заміщеними похідними аніліну та піперазину в умовах реакції Манніха [43]:



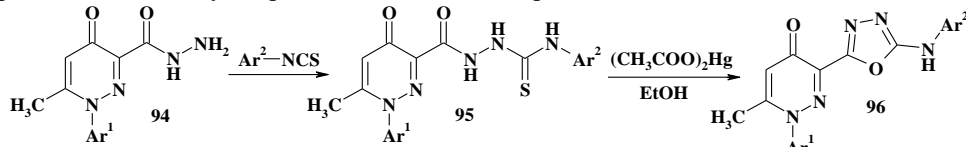
Унаслідок циклізації гідразиду 2-(бензилокси)бензоатної кислоти **90** під дією ціанброміду або сірковуглецю в спиртовому середовищі синтезовано 2-аміно-1,3,4-оксадіазолі **91** та 1,3,4-оксадіазол-2-тіолі **67**, **68** з просторово "гнучкими" бензил-оксифенільними фрагментами у молекулах [44]:



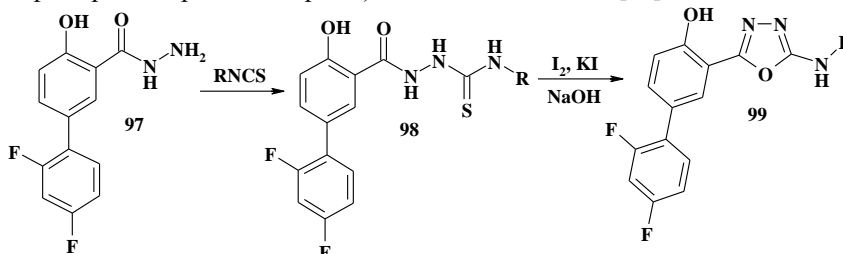
(a) BrCN, NaHCO<sub>3</sub>, MeOH, r.t., 3h; (b) CS<sub>2</sub>, KOH, EtOH, reflux, 6h;

(c) NaOH 10%, EtOH, sonication, 20 min.

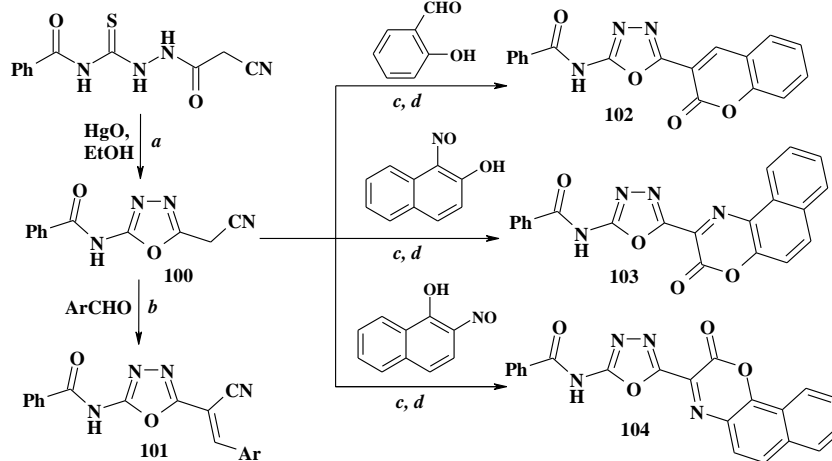
У взаємодії гідразидів 1-арил-1,4-дигідро-6-метилпіридазин-4-он-3-карбонових кислот **94** з арилізотіоціанатами отримано похідні тіосемікарбазиду **95** як проміжні реагенти для синтезу 5-піридазинонзаміщених 2-ариламіно-1,3,4-оксадіазолів **96** [45]:



На основі гідразиду дифлуорізалу **97** проведено синтез відповідних тіосемікарбазидів **98**, які під дією йоду в лужному середовищі утворюють 2-ариламіно-5-(2',4'-дифлуоро-4-гідрокси-3-біфеніл)-1,3,4-оксадіазолі **99** [46]:

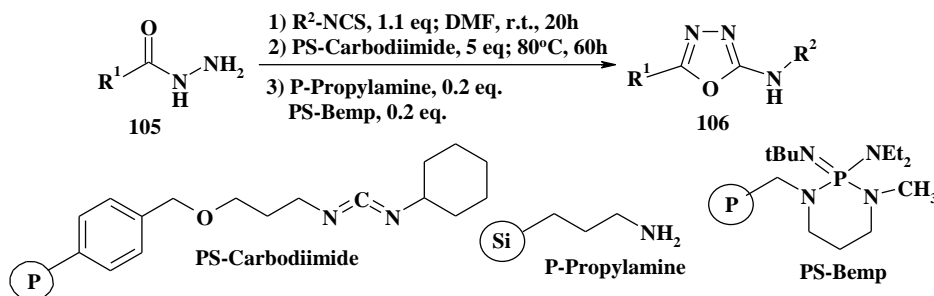


Унаслідок взаємодії 5-бензоїламіно-2-ціанометил-1,3,4-оксадіазолу **100** з ароматичними альдегідами в середовищі етанолу одержано відповідні ариліденпохідні **101**. У подальшій хімічній модифікації вихідного 1,3,4-оксадіазол-2-метилєннітрилу **100** в реакції з саліциловим альдегідом, 1-нітросо-2-нафтолом та 2-нітросо-1-нафтолом синтезовано похідні 1,3,4-оксадіазолу з кумариновим **102** та нафто[1,2-*b*]оксазиновими **103**, **104** фрагментами [47]:

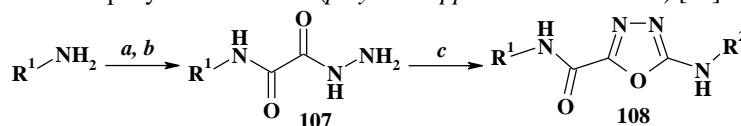


(a) EtOH, reflux, 4h; (b) triethylamine, EtOH, reflux, 6h;  
(c) piperidine, EtOH, reflux, 4h; (d) ice-water, HCl dil.

*Corpo F. T.* та співавтори запропонували альтернативний метод одержання 5-заміщених 2-аміно-1,3,4-оксадіазолів **106** на основі одностадійної взаємодії гідразидів **105** з ізотіоціанатами в середовищі ДМФА. Реакція відбувається під дією фіксованих на полімерних носіях реагентів, що, за твердженням авторів, допомагає уникнути процесів осмолення та досягти високих виходів та ступеня чистоти цільових продуктів [48].

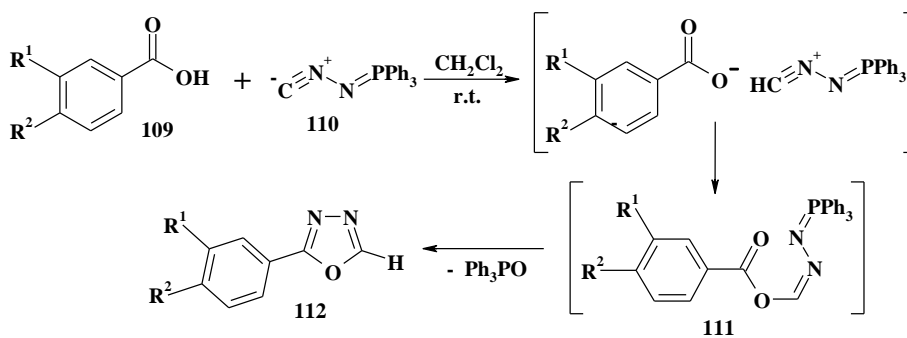


Продовжуючи розвиток зазначеної тематики, одержано групу амідів 2-ариламіно-1,3,4-оксадіазол-5-карбонових кислот **108** унаслідок взаємодії відповідних гідразидів **107** з ізотіоціанатами в присутності PS-CDI (*polymer-supported carbodiimide*) [49]:

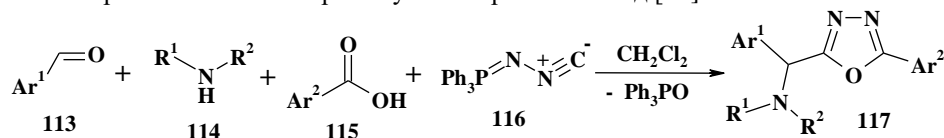


(a) MeOCOCOCI, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, EtOH, reflux; (c) R<sup>2</sup>NCS, PS-CDI.

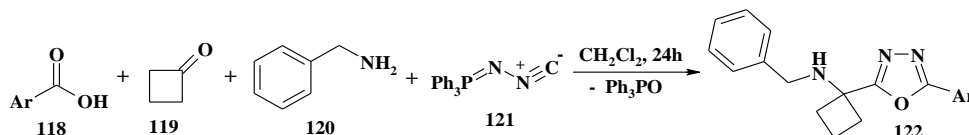
Оригінальний метод синтезу 5-незаміщених 2-арил-1,3,4-оксадіазолів **112** реалізовано на основі взаємодії карбонових кислот ароматичного ряду **109** з (*N*-ізоціаніміно)трифенілфосфораном **110** в середовищі дихлорметану [50]. За твердженням авторів, реакція супроводжується утворенням проміжного адукту – імінофосфору **111**, який піддається внутрішньомолекулярній спонтанній циклізації за типом реакції *аза*-Віттіга (*intramolecular aza-Wittig reaction*) з утворенням цільових продуктів **112**:



Ще один ефективний варіант одержання 2,5-дизаміщених похідних 1,3,4-оксадіазолу **117** полягає в одностадійній чотирьохкомпонентній реакції (*one-pot four-component reaction*) ароматичних альдегідів **113**, вторинних амінів **114**, арилкарбонових кислот **115** та (*N*-ізоціаніміно)трифенілфосфору **116** в середовищі дихлорметану за температури навколишнього середовища без використання каталізатора за постійного перемішування протягом 2 год [51]:



Синтез похідних 5-арил-2-[(1-бензиламіно)циклобутил]-1,3,4-оксадіазолу **122** проведено в умовах наведеної вище мультикомпонентної реакції (*multicomponent reaction – MCR*) на основі ароматичних карбонових кислот **118**, циклобутанону **119**, бензиламіну **120** та (*N*-ізоціаніміно)трифенілфосфору **121** [52]:



### 3. Висновки

На основі літературних джерел систематизовано дані про методи одержання неконденсованих похідних 1,3,4-оксадіазолу, а також розглянуто можливі напрями їх хімічних перетворень. З'ясовано, що зазначений скафолд як основний структурний компонент входить до складу відомих антиретровірусних, протипухлинних, антигіпертензивних лікарських засобів, а також високоефективних антимікробних, протизапальних, анальгетичних, протипухлинних, протитуберкульозних та протівірусних агентів.

Отже, різноплановість синтетичних підходів до одержання та структурної оптимізації похідних 1,3,4-оксадіазолу, їх суттєвий фармакологічний потенціал є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень зазначеного класу сполук з метою їх практичного застосування в медицині та фармації.

1. Rajak H., Agarawal A., Parmar P. et al. 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles / thiadiazoles as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 5735–5738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.08.022>
2. Zhang Y.-B., Wang X.-L., Liu W. et al. Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic azoles derivatives containing pyrazine moiety as potential telomerase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. P. 6356–6365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.08.059>
3. Zhang S., Luo Y., He L.-Q. et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. P. 3723–3729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.043>
4. Kamal A., Dastagiri D., Ramaiah M. J. et al. Synthesis, anticancer activity and mitochondrial mediated apoptosis inducing ability of 2,5-diaryloxadiazole-pyrrololobenzodiazepine conjugates // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 6666–6677. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.067>
5. Kashtoh H., Hussain S., Khan A. et al. Oxadiazoles and thiadiazoles: Novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22. P. 5454–5465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.032>
6. Palmer J. T., Hirschbein B. L., Cheung H. et al. Keto-1,3,4-oxadiazoles as cathepsin K inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 2909–2914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.001>

7. Khan M. T. H., Choudhary M. I., Khan K. M. et al. Structure–activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole analogues // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. Vol. 13. P. 3385–3395.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.012>
8. Khan K. M., Fatima N., Rasheed M. et al. 1,3,4-Oxadiazole-2(3*H*)-thione and its analogues: A new class of non-competitive nucleotide pyrophosphatases/phosphodiesterases I inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 7816–7822.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.011>
9. Boschelli D. H., Connor D. T., Bornemeier D. A. et al. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: *in vitro* inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities // *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36, Iss. 13. P. 1802–1810. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm00065a002>
10. Cahn P., Sued O. Raltegravir: A new antiretroviral class for salvage therapy // *The Lancet.* 2007. Vol. 369, Iss. 9569. P. 1235–1236.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60571-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60571-6)
11. Grinsztejn B., Nguyen B.-Y., Katlama C. et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: A phase II randomised controlled trial // *The Lancet.* 2007. Vol. 369, Iss. 9569. P. 1261–1269. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60597-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60597-2)
12. Puthiyapurayil P., Poojary B., Chikkanna C. et al. Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of 1,3,4-oxadiazole bearing *N*-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl pyrazole moiety as cytotoxic agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 53. P. 203–210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.056>
13. Kotaiah Y., Harikrishna N., Nagaraju K. et al. Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives // *Euro. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 58. P. 340–345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.007>
14. Padmavathi V., Reddy G. D., Reddy S.N. et al. Synthesis and biological activity of 2-((bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)-malononitriles // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 1367–1373.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.063>
15. Ahsan M. J., Samy J. G., Khalilullah H. et al. Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 7246–7250.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.057>
16. Guimarães C. R. W., Boger D. L., Jorgensen W. L. Elucidation of fatty acid amide hydrolase inhibition by potent  $\alpha$ -ketoheterocycle derivatives from Monte Carlo simulations // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127, No. 49. P. 17377–17384.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/ja055438j>
17. Hayes F. N., Rogers B. S., Ott D. G. 2,5-Diaryloxazoles and 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. Vol. 77. P. 1850–1852.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01612a041>
18. Al-Talib M., Tashitush H., Odeh N. A convenient synthesis of alkyl and aryl substituted bis-1,3,4-oxadiazoles // *Synth. Commun.* 1990. Vol. 20, No. 12. P. 1811–1817.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/00397919008053105>
19. Zheng X., Li Z., Wang Y. et al. Synthesis and insecticidal activities of novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles // *J. Fluorine Chem.* 2003. Vol. 123. P. 163–169.  
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(03\)00168-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(03)00168-4)

20. Ono K., Ito H., Nakashima A. et al. Synthesis and properties of naphthalene trimers linked by 1,3,4-oxadiazole spacers // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. P. 5816–5819. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.07.122>
21. Rigo B., Cauliez P., Fasseur D. et al. Reaction of hexamethyldisilazane with diacylhydrazines: An easy 1,3,4-oxadiazole synthesis // *Synth. Commun.* 1986. Vol. 16, No. 13. P. 1665–1669. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00397918608056425>
22. Sharma G. V. M., Begum A., Rakesh et al. Zirconium (IV) chloride mediated cyclodehydration of 1,2-diacylhydrazines: A convenient synthesis of 2,5-diaryl 1,3,4-oxadiazoles // *Synth. Commun.* 2004. Vol. 34, No. 13. P. 2387–2391. DOI: <https://doi.org/10.1081/SCC-120039492>
23. Hall A., Brown S. H., Chowdhury A. et al. Identification and optimization of novel 1,3,4-oxadiazole EP<sub>1</sub> receptor antagonist // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 4450–4455. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.014>
24. Gurupadaswamy H. D., Girish V., Kavitha C. V. et al. Synthesis and evaluation of 2,5-di(4-aryloxyloxy)methyl-1,3,4-oxadiazole as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 536–543. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.040>
25. Kadi A. A., El-Brollosy N. R., Al-Deeb O. A. et al. Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. P. 235–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.10.003>
26. Chandrakantha B., Shetty P., Nambiyar V. et al. Synthesis, characterization and biological activity of some new 1,3,4-oxadiazole bearing 2-fluoro-4-methoxy phenyl moiety // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 1206–1210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.046>
27. Bakht M. A., Yar M. S., Abdel-Hamid S. G. et al. Molecular properties prediction, synthesis and antimicrobial activity of some newer oxadiazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 5862–5869. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.069>
28. Akhter M., Husain A., Azad B. et al. Arylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 2372–2378. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.005>
29. Khan K. M., Zia-Ullah, Rani M. et al. Microwave-Assisted Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles // *Lett. Org. Chem.* 2004. Vol. 1. P. 50–52. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570178043488608>
30. Masharqui S. H., Ghadigaonkar S. G., Kenny R. S. An expeditious and convenient one pot synthesis of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles // *Synth. Commun.* 2003. Vol. 33, No. 14. P. 2541–2545. DOI: <https://doi.org/10.1081/SCC-120021845>
31. Rashid M., Husain A., Mishra R. Synthesis of benzimidazole bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 54. P. 855–866. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.027>
32. Navarrete-Vazquez G., Molina-Salinas G. M., Duarte-Fajardo Z. V. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of 4-(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridines // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 5502–5508. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.053>
33. Jin L., Chen J., Song B. et al. Synthesis, structure, and bioactivity of *N*-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 5036–5040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.07.048>



34. Kumar D., Sundaree S., Johnson E. O. et al. An efficient synthesis and biological study of novel indolyl-1,3,4-oxadiazoles as potent anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 4492–4494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.172>
35. Jayashankar B., Lokanath Rai K. M., Baskaran N. et al. Synthesis and pharmacological evaluation of 1,3,4-oxadiazole bearing bis(heterocycle) derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 3898–3902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.04.006>
36. Bansal S., Bala M., Suthar S. K. et al. Design and synthesis of novel 2-phenyl-5-(1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles as selective COX-2 inhibitors with potent anti-inflammatory activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 80. P. 167–174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.045>
37. Koparir M., Cetin A., Cansiz A. 5-Furan-2-yl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism // *Molecules.* 2005. Vol. 10. P. 475–480. DOI: <https://doi.org/10.3390/10020475>
38. Feng C. T., Wang L. D., Yan Y. G. et al. Synthesis and antitumor evaluation of some 1,3,4-oxadiazole-2(3*H*)-thione and 1,2,4-triazole-5(1*H*)-thione derivatives // *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21. P. 315–320. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9544-6>
39. Hashem A. I., Youssef A. S. A., Kandel K. A. et al. Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. P. 934–939. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.032>
40. Li Y., Liu J., Zhang H. et al. Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (*E*)- $\alpha$ -(methoxyimino)-benzeneacetate derivatives containing 1,3,4-oxadiazole ring // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 2278–2282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.01.026>
41. Zhang Z.-M., Zhang X.-W., Zhao Z.-Z. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives as potent immunosuppressive agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. P. 3359–3367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.064>
42. Jakubkiene V., Burbuliene M. M., Mekuskiene G. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of 5-(6-methyl-2-substituted 4-pyrimidinylloxymethyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiones and their 3-morpholinomethyl derivatives // *Farmacology.* 2003. Vol. 58. P. 323–328. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)00022-8](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)00022-8)
43. Al-Omar M. A. Synthesis and antimicrobial activity of new 5-(2-thienyl)-1,2,4-triazoles and 5-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazoles and related derivatives // *Molecules.* 2010. Vol. 15. P. 502–514. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules15010502>
44. Zarghi A., Tabatabai S. A., Faizi M. et al. Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. P. 1863–1865. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.02.014>
45. Zou X.-J., Lai L.-H., Jin G.-Y. et al. Synthesis, fungicidal activity, and 3D-QSAR of pyridazinone-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles // *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 3757–3760. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf0201677>
46. Kucukguzel S. G., Kucukguzel I., Tatar E. et al. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. P. 893–901. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.038>

47. *Bondock S., Adel S., Etman H. A.* et al. Synthesis and antitumor evaluation of some new 1,3,4-oxadiazole-based heterocycles // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 48. P. 192–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.013>
48. *Coppo F. T., Evans K. A., Graybill T. L.* et al. Efficient one-pot preparation of 5-substituted-2-amino-1,3,4-oxadiazole using resin-bound reagents // *Tetrahedron Lett.* 2004. Vol. 45. P. 3257–3260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.02.119>
49. *McCoull W., Addie M. S., Birch A. M.* et al. Identification, optimisation and *in vivo* evaluation of oxadiazole DGAT-1 inhibitors for the treatment of obesity and diabetes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 3873–3878. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.117>
50. *Souldozi A., Ramazani A.* The reaction of (*N*-isocyanimino)-triphenylphosphorane with benzoic acid derivatives: A novel synthesis of 2-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. P. 1549–1551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.01.021>
51. *Ramazani A., Rezaei A.* Novel one-pot, four-component condensation reaction: An efficient approach for the synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives by Ugi-4CR/*aza*-Wittig sequence // *Org. Lett.* 2010. Vol. 12. P. 2852–2855. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol100931q>
52. *Ramazani A., Shajari N., Mahyari A.* et al. A novel four-component reaction for the synthesis of disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives // *Mol. Diversity.* 2011. Vol. 15. P. 521–527. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11030-010-9275-0>

#### METHODS OF OBTAINING AND POSSIBLE DIRECTIONS OF CHEMICAL MODIFICATIONS OF 1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVES (review)

**M. Lelyukh<sup>1\*</sup>, I. Chaban<sup>1</sup>, V. Matiychuk<sup>2</sup>, B. Zimenkovsky<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine;*

<sup>2</sup>*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: lelyukh.m@gmail.com*

In the present review we summarized the literature data about the main approaches for obtaining and possible directions of structural modification of non-condensed heterocyclic systems based on 1,3,4-oxadiazole ring as promising objects for modern bioorganic and medicinal chemistry. Like many others Nitrogen and Sulfur containing heterocyclic systems, 1,3,4-oxadiazoles possess a wide range of biological activities.

1,3,4-Oxadiazole scaffold is one of the most important heterocyclic fragment, which considered as perspective building block for drug discovery. Substituted 1,3,4-oxadiazoles have been reported to display a diverse range of pharmacological activities including anticancer, anti-inflammatory, antitubercular, antibacterial, antiviral, antifungal, insecticidal, antioxidant, analgetic etc. To 1,3,4-oxadiazole derivatives belongs an antiretroviral drug – Raltegravir, being the first representative of the new class of HIV-1 integrase inhibitor. Moreover, 1,3,4-oxadiazole core is a structural component of approved, anticancer (Zibotentan) and antihypertensive (Tiodazosin, Nesapidil) drugs.

It is important to note, that a combination of 1,3,4-oxadiazole core with various heterocyclic fragments was accompanied by the emergence synergistic effect in many cases. Moreover, 1,3,4-oxadiazole cycle is a bioisostere for carboxylic, amide and ester groups, which mostly contribute to enhancement the pharmacological activity by participating in hydrogen bonding interactions with the receptors.

The variety of synthetic approaches and chemical modification of substituted 1,3,4-oxadiazoles and the widespread use of them in medicinal chemistry establish this template as a member of the privileged structures class. All of the above can be considered as background for further in-depth studies in chemistry and pharmacology of mentioned heterocyclic systems with possible application in medicine.

*Keywords:* methods of obtaining, 1,3,4-oxadiazole derivatives, chemical modification, cyclodehydration reaction, oxidative cyclization.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2018

Прийнята до друку 23.01.2019