Biološka aktivnost spojeva s oksadiazolskom jezgrom

Gotal, Elena

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:877547

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Preddiplomski studij kemije

Elena Gotal

Biološka aktivnost spojeva s oksadiazolskom jezgrom

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Neposredni voditelj: dr. sc. Ana Amić

Osijek, 2018.

SAŽETAK

Oksadiazoli su spojevi karakteristični po svojem peteročlanom heterocikličkom prstenu. Zbog širokog spektra bioloških aktivnosti koje pokazuju, ovi spojevi imaju veliki potencijal za otkriće novih medicinski važnih spojeva. Do danas su ispitane razne metode sinteze ovih spojeva, primjerice protokol s karboksilnim kiselinama kao početnim materijalom. Napretkom znanosti utvrđena su antibakterijska, antiupalna, antituberkulozna, antikancerogena, antiepileptička, anti-HIV, antihelmintička, antidijabetička i mnoga druga učinkovita djelovanja oksadiazola i njihovih derivata. Iako su poznata četiri izomera, svojom se djelotvornošću na području biomedicinskih istraživanja najviše ističe 1,3,4- te 1,2,4-oksadiazol.

Ključne riječi: 1,3,4-oksadiazol, 1,2,4-oksadiazol, peteročlani prsten, biološka aktivnost, razvoj lijekova, biomedicinska istraživanja

ABSTRACT

Oxadiazoles are chemical compounds containing a unique five-membered heterocyclic ring, with great potential for discovery of novel medicinally significant compounds due to their various biological activity. So far, various methods of oxadiazole synthesis have been used, such as protocol with carboxylic acids as starting material. Various research have proven antibacterial, anti-inflammatory, antituberculous, anticancerogenic, antiepileptic, anti-HIV, antihelmintic, antidiabetic and other activities of oxadiazoles and their derivatives. Although there are four oxadiazole isomers, in biomedical research most important ones are 1,3,4- and 1,2,4-oxadiazole.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, five-membered ring, biological activity, biomedical research

SADRŽAJ

1. Uvod 1

2. Oksadiazoli 2

2.1. Strukturne karakteristike i reaktivnost 1,3,4-oksadiazola i 1,2,4-oksadiazola 2

2.2. Kratki pregled konvencionalnih metoda sinteze oksadiazola 3

2.2.1. Metode sinteze 1,3,4-oksadiazola i 1,2,4-oksadiazola 3

3. Biološka aktivnost spojeva s oksadiazolskom jezgrom 5

3.1. Antimikrobno djelovanje 6

3.2. Antikancerogeno djelovanje 12

3.3. Antituberkulozno djelovanje 13

3.4. Antiepileptičko djelovanje 15

3.5. Analgetičko djelovanje 17

3.6. Antioksidacijsko djelovanje 18

3.7. Anti-HIV djelovanje 19

3.8. Antidijabetičko i antihelmintičko djelovanje 20

3.9. Primjena u liječenju Alzheimerove bolesti 21

4. Zaključak 23

5. Literatura 24

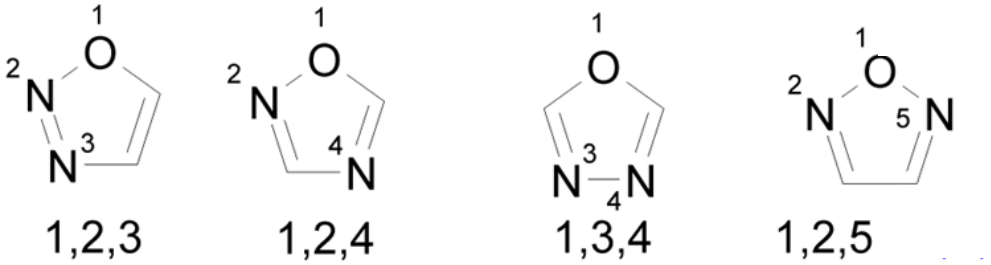
1. Uvod

Oksadiazoli su heterocikličke molekule građene od dva atoma ugljika, dva atoma dušika i jednog atoma kisika opće formule $C_2H_2ON_2$. Prvotno su ih otkrili 1884. godine Tiemann i Kruger i imenovali furo diazolima [1,2].

Ovisno o položaju dušikovog atoma u prstenu, poznata su četiri izomera: 1,2,3-, 1,2,4- te 1,2,5- i 1,3,4-oksadiazol. 1,2,4-, 1,2,5- i 1,3,4-oksadiazoli su stabilni spojevi, no ne i 1,2,3-oksadiazol. S vremenom, 1,3,4- i 1,2,4-oksadiazoli privlače sve veću pažnju istraživača zbog mnogih, kemijski i biološki važnih, svojstava. Uz brojne druge poznate heterocikličke spojeve 1,3,4-oksadiazol ističe se kao zanimljiv i značajan strukturni motiv za razvoj novih lijekova pa će se shodno tome ovaj rad uglavnom baviti biološkim učincima spojeva koji sadrže 1,3,4-oksadiazolsku jezgru. Većina ih posjeduje širok spektar biološkog djelovanja kao što su antibakterijsko, antifungalno, analgetičko, antiupalno, antivirusno, antikancerogeno, antiepileptičko i antidijabetičko svojstvo te čitav niz drugih djelovanja. Osim toga, ovi spojevi privlače pažnju i kao bioizosteri za karboksilne kiseline, estere i karboksiamide. Biološki značaj oksadiazola rezultat je kemijskih karakteristika ovih spojeva i njihovih derivata, zbog kojih su i izuzetno reaktivni. Spojevi koji sadrže prethodno spomenutu 1,3,4-oksadiazolnu jezgru, a trenutno se koriste u kliničkoj medicini, su Raltegravir - antivirusni i Zibotentan - antikancerogeni lijek. Osim toga, oksadiazolska jezgra je prisutna u lijekovima protiv visokog krvnog tlaka kao što su tiodazosin i nesapidil, ali i u antibioticima poput furamizola. Nadalje, studija o kemijskoj i fotokemijskoj reaktivnosti 1,2,4-oksadiazola pokazala je njihovu iskoristivost kao bioizostera estera i amida, a osim toga fluororirani 1,2,4-oksadiazoli primjenjuju se u znanosti o materijalima, individualno ili za ciljane modifikacije polimera i makromolekula [1,3].

2. Oksadiazoli

Oksadiazoli kao heterocikličke molekule mogu se izosterički usporediti s furanom, ali zamjenom dvije metilne skupine s dva dušika koji je sp^2 hibridiziran reducira se stupanj aromatičnosti pa se stoga pojedini izomeri oksadiazola mogu usporediti i s konjugiranim sustavom diena. Iako razlikujemo četiri izomera (slika 1.) oksadiazola obzirom na položaj atoma dušika, detaljno su poznata svojstva i reaktivnost dva: 1,3,4-oksadiazola i 1,2,4-oksadiazola [2,4].



Slika 1. Izomeri oksadiazola [5].

2.1. Strukturne karakteristike i reaktivnost 1,3,4-oksadiazola i 1,2,4-oksadiazola

Prvi u nizu izomera oksadiazola, najpoznatiji i ujedno izomer koji je najviše istraživan, je 1,3,4-oksadiazol. Spomenuti spoj je izrazito slaba baza što duguje induktivnom efektu dodatnog heteroatoma u prstenu [4].

Kod 1,2,4-oksadiazola se, već zbog promjene položaja samo jednog atoma dušika, s položaja tri na položaj četiri u odnosu na 1,3,4-oksadiazol, smanjuje stupanj aromatičnosti. Pripada skupini azola te kako posjeduje atom kisika kao kod furana i dva atoma dušika poput onih u strukturi piridina 1,2,4-oksadiazolski prsten klasificiran je kao azol s najmanjim brojem elektrona. Osim toga, elektron privlačeći efekt je više izražen na poziciji petog ugljikovog atoma nego na trećem ugljikovu atomu, što je posljedica intrinzične asimetričnosti samog prstena [3].

Nadalje, oksadiazolski prsten ima izrazito veliku otpornost prema elektrofilnoj supstituciji zbog male elektronske gustoće na atomu ugljika, no napad elektrofilne supstitucije bit će usmjeren na atom dušika u slučaju ako se promjena dogodi s elektron

donorskom skupinom. Vjerojatnost odvijanja nukleofilne supstitucije na oksadiazolskom prstenu je vrlo malena, no i u ovom slučaju postoji iznimka. Supstitucija se mora odvijati s halogenim elementom; u tom slučaju oksadiazol može podlijeći reakciji uklanjanjem halogenog elementa nukleofilom [4,6].

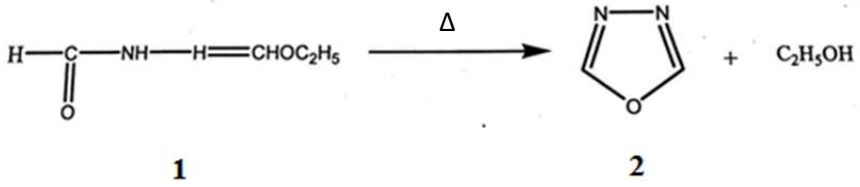
Budući da 1,3,4-oksadiazol ima relativno malenu gustoću elektrona na ugljikovim atomima na položaju 2 i 5 te relativno visoku gustoću na atomima dušika na položaju 3 i 4, veći dio reakcija podrazumijeva nukleofilni napad na atom ugljika. Nakon toga dolazi do rascijepa na prstenu čime je omogućen elektrofilni napad na atom dušika. Spomenuta reaktivnost prema nukleofilima, katalizirana kiselinom, uzrokuje poteškoće prilikom odvijanja reakcija u bazičnim ili kiselim uvjetima. Osim toga, kada govorimo o oksadiazolskom prstenu, važno je napomenuti da je mnogo stabilniji u slučaju kada je supstituiran s jednom ili više arilnih skupina. Štoviše, tautomerni oksadiazoli reagiraju s elektrofilom na mjestu dušikovog atoma u prstenu, egzocikličkom heteroatomu ili na oba spomenuta mjesta, dok su reakcije u supstituiranim alkilnim ili arilnim skupinama 1,3,4-oksadiazola moguće, ali ograničene osjetljivošću prstena na korišteni reagens [4,7].

2.2. Kratki pregled konvencionalnih metoda sinteze oksadiazola

Oksadiazoli, točnije 1,3,4 te 1,2,4-oksadiazoli, podliježu širokom spektru reakcija, točnije reakcijskih mehanizama kao što su nukleofilna i elektrofilna supstitucija, no veliki dio sinteza navedenih spojeva je vrlo složen i zahtjeva specifične reagense i uvjete. Najčešće govorimo o djelovanju topline ili svjetlosti – termalne i fotokemijske reakcije [4].

2.2.1. Metode sinteze 1,3,4-oksadiazola i 1,2,4-oksadiazola

1,3,4-oksadiazol (2) je tekućina čija je točka vrenja na 150°C, a prvi ga je pripravio Ainsworth 1965. godine termolizom etilformat-formil hidrazona (1) pri atmosferskom tlaku (slika 2.) [7].



Slika 2. Priprava oksadiazola (2) zagrijavanjem prema Ainsworthu, 1965. [7].

1,3-dibromo-5,5-dimetilhindatoin je učinkovito oksidacijsko sredstvo za ciklizacijske reakcije u kojima se aciltiosemikarbazid ciklizira u 5-aril-2-amino-1,3,4-oksadiazol. Glavna prednost ovakve metode sinteze je da su regensi koji se koriste povoljni na tržištu i sigurni za rad, a i primjenjuje se u širokom spektru sinteza gdje nije moguće primijeniti ostala oksidacijska sredstva [8].

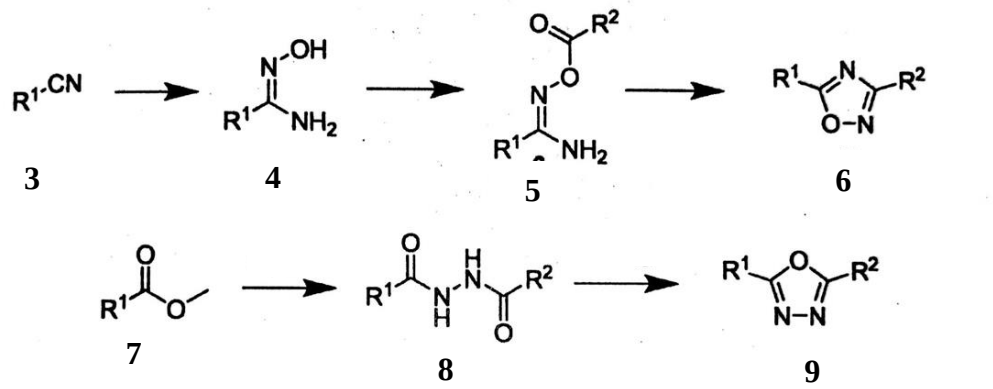
Koparir i sur. (2005) su prikazili glavni put sinteze 5-supstituiranog-3,4 oksadiazol-2-tiola (tiona) koja uključuje početnu reakciju između acil hidrazina i ugljikovog disulfida u alkalnoj alkoholnoj otopini, nakon čega slijedi acidifikacija reakcijske smjese [9]. Osim toga, jedna od predloženih metoda sinteze bila je i ona Gaonkara i sur. (2012) koji su pripravili tion oksidativnom ciklizacijom *N*-acilhidrazona s kloraminom-T[1] pri uvjetima mikrovalnog zračenja [10].

Sama priprava 1,2,4-oksadiazola (6) je poput sinteze 1,3,4-oksadiazola vrlo dobro poznata (slika 3.). Naime, 1,2,4-oksadiazoli najčešće nastaju iz nitrila (3) ili čak nekih drugi prekurosora amidoksima. Shodno tome, nakon acilacije spoja (4) u *O*-acilamidoksin (5) dolazi do ciklizacije zagrijavanjem na 100°C. Najčešći početni materijali u sintezi 1,3,4-oksadiazola (9) su derivati hidrazida (8) koji mogu ciklizirati u različitim uvjetima, a većina metoda priprava uključuje djelovanje jakih kiselina pri povišenim temperaturama. Blaži reakcijski uvjeti mogu se postići generiranjem fosfonijuma kao intermedijera ili korištenjem 2-kloro-1,3-dimetilimidazol klorida što dovodi do aktivacije skupine monoacilhidrazida, nakon čega slijedi ciklizacija i nastanak 1,3,4-oksadiazola (9). Metode koje su ovdje navedene zahtijevaju duži vremenski period kako bi se u potpunosti odvile jer se niti jedan spomenuti protokol nije pokazao dovoljno izdržljivim za sintezu širokog raspona oksadiazola pri niskim temperaturama i uz kraći vremenski period. Štoviše, poznata je važnost oksofilnosti fosfonija za dehidratacijske procese; blaža metoda

[1] Spoj koji se koristi kao biocid i blagi dezinfikator; bijeli prah koji s vodom tvori nestabilne spojeve

dehidracija acilhidrazida (8) je upotrebom PPh_3 pod Mukaiyàmas redoks kondenzacijom[2] pri čemu nastaje 1,3,4-oksadiazol (9) [11].

Kelly i sur. (2003) bavili su se istraživanjem dehidrociklizacije tiazolina i utvrdili da metoda dopušta prisustvo skupina kao što su esterska i karbamatna koje su stabilne u blago kiselim uvjetima i pokazuju izvrsnu stereokontrolu [12].



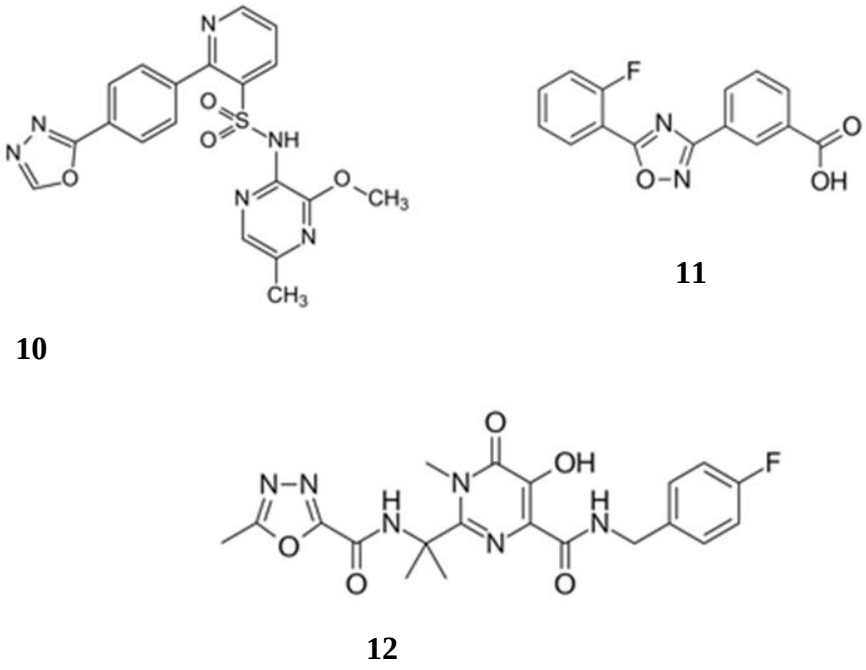
Slika 3. Reagensi i uvjeti sinteze 1,3,4 i 1,2,4-oksadiazola: (a) EtOH; (b) acilirajući regens – diklormetan; (c) piridin, refluks; (d) hidrazin, hidrat; (e) acilirajući reagens – diklormetan; (f) POCl3, 100°C; (g) 2-kloro-1,3-dimetilimidazol klorid, trietilamin, diklormetan, sobna temperatura, 16 sati [11].

3. Biološka aktivnost spojeva s oksadiazolskom jezgrom

1,2,4-oksadiazol te 1,3,4-oksadiazol, odnosno njihovi derivati spojevi su iznimnog biološkog značaja kao što su antibakterijsko, protuupalno, antikancerogeno, antituberkulozno itd. Nevjerojatno su učinkoviti spojevi, kako zbog svoje inhibitorske aktivnosti, tako i zbog povoljnog omjera selektivnosti. Opsežne biokemijske i farmakološke studije potvrdile su učinkovitost 1,3,4-oksadiazola u borbi protiv različitih sojeva mikroorganizama pa se sukladno tome 1,3,4-oksadiazoli smatraju obećavajućom klasom biološki aktivnih heterocikličkih spojeva koji pokazuju veliki raspon biološkog djelovanja. Njihova primjena je široko rasprostranjena u mnogim granama medicine kao i u kemiji pesticida, polimera i materijala. Uostalom, u proteklih 9 godina razvoj lijekova je uznapredovao pa je stoga porastao broj onih koji u svojoj kemijskoj strukturi sadrže oksadiazolsku jezgru; primjer su Zibotentan (10) korišten u liječenju karcinoma, potom

[2] S_N2 reakcija; dolazi do inverzije stereokemije na reaktivnom ugljikovom atomu

Ataluren (11) koji se koristi u terapiji protiv cistične fibroze i Raltegravir (12) lijek protiv infekcije virusa HIV te ujedno jedini koji je za sada na tržištu (slika 4.) [1].



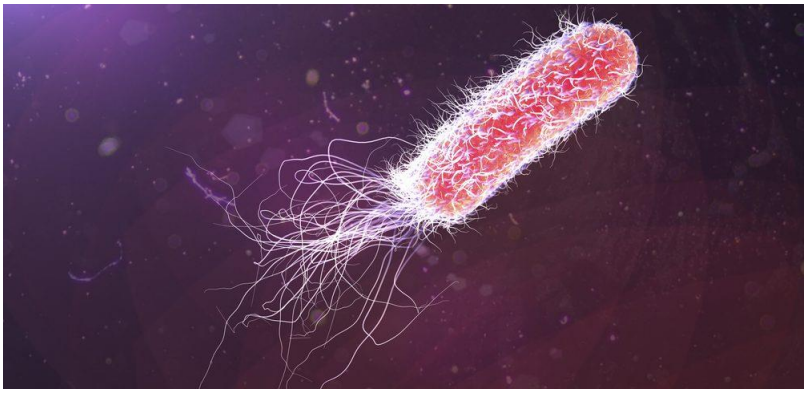
Slika 4. Kemijske strukture Zibotentana (10), Atalurena (11) i Raltegravira (12) [1].

3.1. Antimikrobno djelovanje

Bakterijske bolesti mogu vrlo ozbiljno ugroziti život oboljele osobe, budući da najčešće dolazi do zatajenja bubrega, ozbiljne dehidratacije i sepse. Međutim, bakterije uzrokuju i nedostatak daha, povišenu temperaturu, napadaje, sindrom toksičnog šoka te komu. Aktualna antibakterijska terapija pomaže u borbi protiv ovih bolesti, ali ima i niz negativnih strana poput toksičnosti samih lijekova, rezistencije na lijekove, neoptimalne farmakokinetike, kao i ozbiljnih interakcija lijek-lijek. Stoga, raste potreba za hitnim razvojem novih antimikrobnih lijekova visoke učinkovitosti, šireg spektra djelovanja te niže razine toksičnog učinka. Ciklizacija različitih hidrazona rezultirala je nizom spojeva s 1,3,4-oksadiazolskom jezgrom. Tako je potvrđena antibakterijska i antifungalna aktivnost 2,5-disupstituiranog-1,3,4-oksadiazola prema *Escherichia coli, Bacilus subtilis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* (slika 5.) i *Candida albicans*. Gotovo svi spojevi dobiveni ciklizacijom pokazali su dobre rezultate u usporedbi s furacinom kao

standardnim lijekom za antibakterijske studije te flukonazolom za antifungalne studije [4,13].

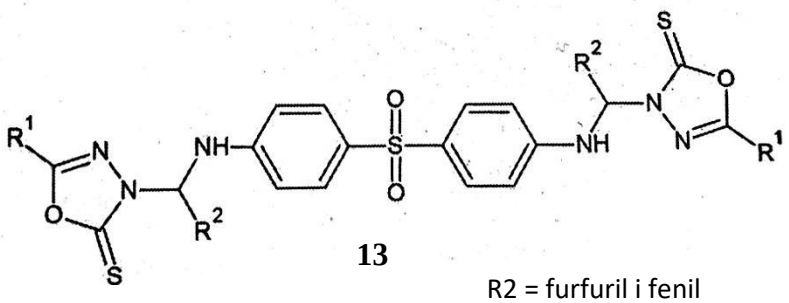
Heterocikli koji imaju dušikov i kisikov atom tvore jezgre velikog broja biološki zanimljivih spojeva, odnosno oksazole i benzoksazole. Među svim heterocikličkim spojevima koji sadrže dušik i kisik, 1,3,4-oksadiazol je daleko najzanimljiviji s obzirom na svoju aktivnost prema mikrobima. Prema tome, sinteza i biološka aktivnost derivata 1,3,4-, ali i 1,2,4-oksadiazola odavno predstavljaju prioritet u medicinskim istraživanjima. Zadnjih nekoliko godina, utvrđeno je da 1,3,4-oksadiazol te njihovi bioizosteri i derivati imaju antimikrobnu aktivnost prema gram-negativnim (*E. coli, P. aeruginosa*) kao i prema gram-pozitivnim bakterijama (*Staphylococcus epidermis*), ali i enterobakerijama [4,13].



Slika 5. Bakterija *Pseudomas aeruginosa* [14].

Do važnog otkrića došli su i Ali i Shaharyar (2007) sintezom nove serije 1,3,4-oksadiazolnih Mannichovih baza[3]. Oni su reakcijom okadiazolskih derivata s prikladnim aromatskim aldehidom te dapsonom, antibakterijskim lijekom, u prisutnosti metanola, sintetizirali seriju spojeva kojima je ispitana antibakterijska aktivnost protiv *Mycobacterium tuberculois* H37Rv i *M. tuberculois* otpornu na izoniazid (INH). Među spojevima s 1,3,4-oksadiazolskim prstenom ističe se 5-(supstituirani fenil)-3-fenil{4-[4-fenil(5-supstituirani-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-3-il)metilamino-fenilsulfonil]anilino}metil-2,3-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-tion (13) (slika 6.) koji se pokazao učinkovitim u djelovanju protiv *M. tuberculois* H37Rv i *M. tuberculois* otpornu na INH [4,15].

[3] Beta-amino-ketoni, nastali u reakciji amina, formalaldehida (ili nekog drugog aldehida), amina i karboksilne kiseline



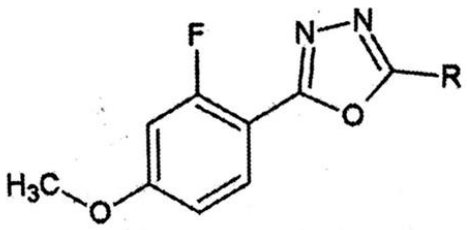
13

R1 = fenil i supstituirani fenil

R2 = furfuril i fenil

Slika 6. Kemijska struktura 1,3,4-oksadiazolske Mannichove baze – krajnjeg produkta Mannichove reakcije [4].

Ispitana je i aktivnost derivata 1,3,4-oksadiazola sintentiziranih iz 2-fluoro-4-metoksi benzoata kako bi se utvrdila antibakterijska i antifungalna aktivnost protiv *E. coli* i *P. aeruginosa*. Shodno tome, antifungalno djelovanje protiv *C. albicans* pokazao je jedino spoj 2-(2-bromo-5-klorofenil)-5-(2-fluoro-4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol (14) (slika 7.) koji na R mjestu oksadiazolskog prstena, osim 2-bromo-5-klorofenila, može imati i 3-bromo-2-metilfenil ili 2,3,4-trifluorofenil [16].



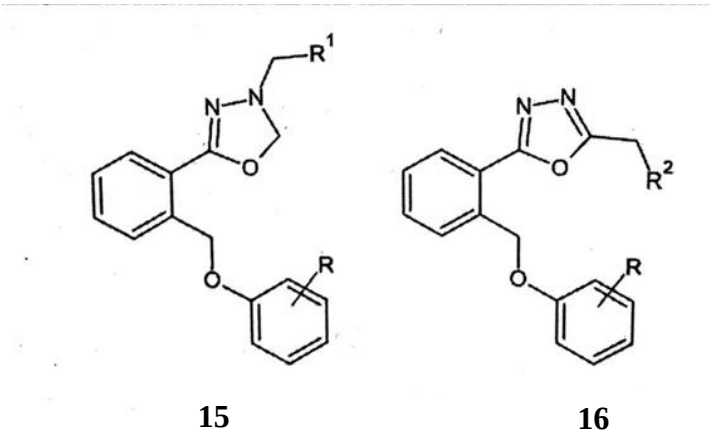
14

R = 3-bromo-2-metilfenil, 2,3,4-trifluorofenil, 2-bromo-5-klorofenil

Slika 7. Kemijska struktura 2-(supstituirani)-5-(2-fluoro-4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol [4].

Nekoliko disupstituiranih Mannichovih 1,3,4-oksadiazolskih baza (15 i 16) (slika 8.) i *S*-alkiliranih derivata izvedenih iz 2-(ariloksimetil) benzojeve kiseline uspješno su sintentizirani s iskorištenjem 70-80%. Novosintentiziranim spojevima ispitana je *in vitro* antibakterijska i antifungalna aktivnost. Nekolicina spojeva pokazala je izvrsno

antibakterijsko djelovanje protiv *S. aureus*, *B. subtilis* i *P. aeruginosa* već pri izrazito niskoj koncentraciji od 3 mg ml^{-1}. Budući da većina ovih spojeva ima dobru do odličnu biološku aktivnost, pretpostavlja se da je takva aktivnost rezultat prisutnih funkcijskih skupina, i to 4-klorofenilne, 3,4,5-trimetoksifenilne, 2-fluorofenilne, 2-kloronikotinilne, morfolinske te 2,4-diklorobenzilne grupe vezane na oksadiazolnu skupinu [4,17].



15 **16**

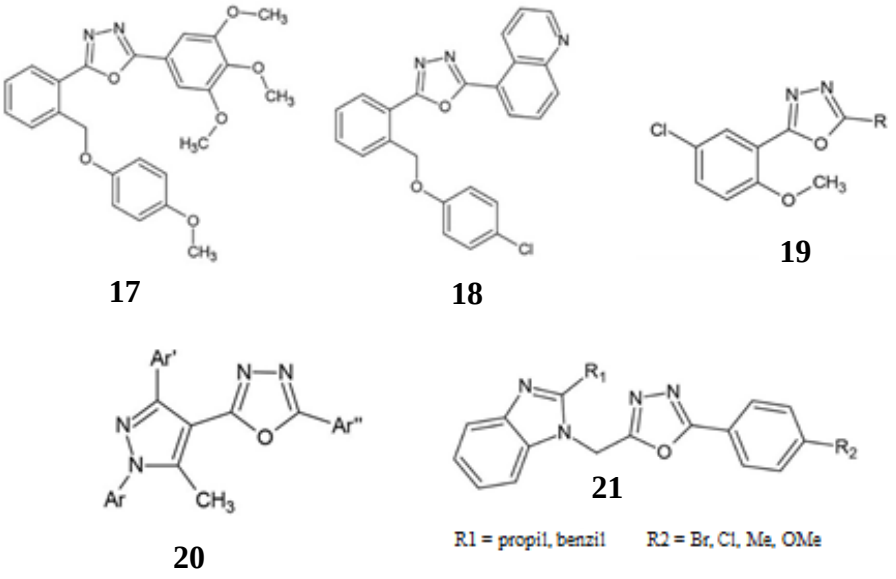
Slika 8. Kemijska struktura disupstituiranih 1,3,4-oksadiazola [4].

Padmavathi i sur. (2010) su uspješno sintentizirali spoj 2-arilaminosulfonilmetil-5-aril-1,3,4-oksadiazol (17) i 2-arilaminosulfonilmetil-5-arilsulfonilmetil-1,3,4-oksadiazol (18) te ispitali njihovu in vitro antimikrobnu učinkovitost protiv gram-pozitivnih bakterija (*S. aureus* i *B. subtilis*), gram-negativnih bakterija (*K. pneumonia* i *Proteus vulgaris*) te protiv gljivica *Fusarium solani*, *Curvularia lunata* i *Aspergilus niger*. Važno je spomenuti i da spojevi s arilsulfonilmetilnom skupinom pokazuju dobru antimikrobnu aktivnost, dok su spojevi koji imaju vezan atom klora na aromatski prsten još aktivniji i učinkovitiji u borbi protiv mikroba [18].

Sintentizirana je i serija novih 2-(5-kloro-2-metoksifenil)-5-supstituirani-1,3,4-oksadiazola (19) reakcijom između 5-kloro-2-metoksibenzoata i različitih aromatskih karboksilnih kiselina. Spojevima je ispitana antibakterijska učinkovitost u odnosu na standardne antibakterijske lijekove bakeriomicin i gentamicin. Istraživanje je pokazalo znatnu aktivnost na ispitivane sojeve čak tri spoja s 1,3,4-oksadiazolnim prstenom: 2-(5-kloro-2-metoksifenil)-5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol, 2-(5-kloro-2-metoksifenil)-5-(2-fluoro-3-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol i 2-(5-kloro-2-metoksifenil)-5-(2-fluoro-5-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol [4,19].

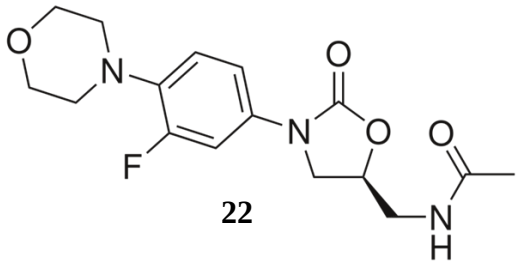
Uz do sada navedene spojeve, poznata je i serija 2-(5-metil-1,3-diaril-1*H*-pirazol-4-il)-5-supstituirani-1,3,4-oksadiazoli (20) nastala ciklizacijom N'-benzoil-5-metil-1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-karbohidrazida uz $POCl_3$ na 120°C ili oksidativnom ciklizacijom Shiffove baze iz različitih aril aldehida uz korištenje kloramina-T. Testirano je pet vrsta bakterija, od kojih su gram pozitivne najvećim dijelom bile inhibirane spojevima koji sadržavaju NO_2 ili $–OCH_3$ skupinu na fenilnom prstenu, dok su gram negativne bile osjetljive na djelovanje spojeva s $–OCH_3$ skupinom na fenilnom prstenu. Štoviše, jedan je spoj pokazao izvrsno antibakterijsko djelovanje protiv svih testiranih vrsta bakterija. Njegova učinkovitost se pripisuje $–OCH_3$ skupini na oba pirazola, kao i prisutnosti oksadiazolskih skupina [20].

Između ostaloga, učinkovitom se pokazala i serija novih 5-supstituiranih-2-(6-kloro-3,4-metilendioksifenil-metiltion)-1,3,4-oksadiazola, derivata kojima je analizirana aktivnost protiv *E. coli* u odnosu na standardni lijek – ciprofloksacin. Utvrđeno je da sintetizirana serija 5-supstituiranih-2-((6-kloro-3,4-metilendioksifenil)metiltion)-1,3,4-oksadiazola ima umjereni potencijal u djelovanju protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, dok se najaktivnijim spojem u tekućoj seriji, protiv svih organizama, pokazao 5-(4-klorofenoksimetil)-2-((6-kloro-3,4-metil-enedioksifenil)metiltio)-1,3,4-oksadiazol.
Djelovanje spomenutog spoja učinkovitije je od standardnog lijeka ciprofloksacina, i to zahvaljujući prisutnosti 4-kloro-fenoksi skupine u molekuli. Gowda i sur. (2010) su prijavili novu seriju 2-supstituirani-1-[(5-supstituirani fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-metil]-1-[(5-supstituirani fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-metil]-1*H*-benzimidazol (21) (slika 9.) s antifungalnim djelovanjem protiv četiri vrste gljiva: *Penicillium marneffei*, *Trichopython mentagrophytes*, *Aspergillus flavus* i *Aspergillus fumigatus* koristeći za usporedbu djelotvornosti flukanazol kao standardni lijek [21].



Slika 9. Struktura nekih derivata 1,3,4-oksadiazola [4].

Osim spojeva s 1,3,4-, antibakterijsko djelovanje pokazuju i spojevi s 1,2,4-oksadiazolskom jezgrom. Infekcije koje je uzrokovala MRSA (soj meticilin-rezistentnog *S. aureus*), bakterija otporna na standardni lijek meticilin i na veliku skupinu ostalih antibiotika, predstavlja ozbiljan problem medicini. Shodno tome, 3,5-diaril-1,2,4-oksadiazoli predstavljaju novu skupinu antibiotika bez ß-laktama koji svoje djelovanje temelje na inhibiciji penicilin-vezajućeg proteina 2a koji posjeduje MRSA. Prethodno spomenuti derivati 1,2,4-oksadiazola pokazali su se učinkovitima u borbi protiv gram pozitivnih bakterija, inače otpornih na vancomicin te linezolid (22) (slika 10.), standardnih lijekova za liječenje pneumonije [3].



Slika 10. Struktura linezolida [20].

3.2. Antikancerogeno djelovanje

Rak je danas druga bolest po redu s najvećom stopom smrtnih slučajeva, a vjerojatnost da zauzme prvo mjesto svakim danom je sve veća. Karakteriziramo je kao genetsku bolest čiji je glavni uzrok pogreška u DNA. Mutacije koje mogu nastati u genima uzrokuju razvoj kancerogenih stanica iz normalnih, zdravih stanica organizma. Razmnožavanjem takvih „štetnih" stanica nastaju tumori [13,23].

Kemoprevencijska sredstva[4] očituju se djelovanjem čija je sigurnost i dalje upitna zbog sve većeg štetnog djelovanja na zdrave stanice, a osim toga otpornost na lijek i ograničena mogućnost doziranja istog mogu uzrokovati neuspjeh terapije i štetno utjecati na vitalne stanice. Identifikacija novih, manje toksičnih i selektivnih mehanizama djelovanja antikacerogenih sredstava ostaje jedan od glavnih imperativa u rješavanju zdravstvenih problema [23].

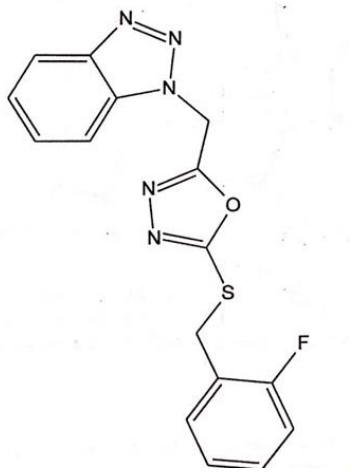
Kao što je prethodno spomenuto, 1,3,4-oksadiazolski spojevi su iznimno dobri bioizosteri amidne i esterske funkcionalnosti sa značajnim poboljšanjem u biološkoj aktivnosti zbog interakcija s različitim receptorima; Shiffove baze koje u svojoj strukturi sadrže C=N vezu poznate su po svojoj antitumorskoj aktivnosti pa je u porastu sinteza spomenutih spojeva kako bi se pronašle strukture sa što boljom antitumorskom učinkovitosti. Shodno otkrivenom potencijalu sintentizirani su novi, 2,5 – disupstituirani derivati oksadiazola kojima su zatim proučavana antikancerogena svojstva [21,24].

Derivati oksadiazola, koji sadrže piridinske i acilhidrazonske ostatke, kao potencijalne inhibitore telomeraze, pokazuju široki spektar antikancerogenog djelovanja; pokazali su se učinkovitima u borbi protiv četiri kancerogene stanične linije – besmrtne stanične linije raka jetre (HEPG2)[5], stanične linije raka dojke (MCF-7)[6], stanične linije raka debelog crijeva – razred II (SW1116) i stanične linije raka želudca BGC823. Derivati 1,3,4-oksadiazola s benzotriazolnim ostatkom potencijalni su inhibitori enzima FAK (eng. *Focal Adhesion Kinase*) koji ima ulogu u staničnoj adheziji. Štoviše, određeni derivati pokazali su se iznimno učinkovitim u inhibitornom djelovanju protiv MCF-7 te stanične linije raka debelog crijeva (HT29)[7], dok se procesom protočne citometrije[8] ustanovilo da

[4] Lijekovi za sprječavanje razvoja raka.
[5] *Human Hepatocellular Carcinoma*
[6] *Michigan Cancer Foundation*
[7] *Human colorectal adenocarcinoma*
[8] Tehnika za izolaciju specifičnih stanica iz smjese različitih stanica.

spoj (23) (slika 11.) inducira apoptozu[9] protiv MCF-7 linije te je potencijalno antikancerogeno sredstvo protiv iste [13,24].

Nair i sur. (2012) sintetizirali su seriju sulfonil i sulfid derivata 1,2,4-oksadiazola i analizirali MTT[10] protokolom na ćelijama raka prostate, DU-145. Ukupno je šest spojeva identificirano kao potencijalna sredstva u liječenju raka prostate s vrijednošću IC_{50}[11] od 0,5 do 5,1μM. Štoviše, nekoliko je spojeva pokazalo dobru citotoksičnost protiv DU-145 stanične linije, dok je jedan od njih pokazao bolju antikancerogenu aktivnost s vrijednošću IC_{50} od 0,50μM, u odnosu na standardni lijek doksorubicin čija je vrijednost IC_{50} iznosila 5,8μM [25].



23

Slika 11. 1-({5-[(2-fluorobenzil)sulfanil]-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)-1*H*-benzotriazol [13].

3.3. Antituberkulozno djelovanje

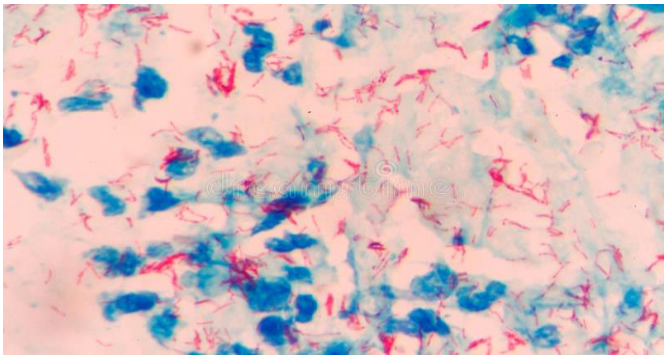
Tuberkuloza je smrtonosna infektivna bolest uzrokovana bakterijom *Mycrobacterium tuberculosis* (slika 12.) koja, iako u većini slučajeva zahvaća pluća, može štetno djelovati i na druge organske sustave. Bolest lako nastupa budući da se bakterija širi zrakom (kašljanjem i kihanjem), što su ujedno i jedni od simptoma bolesti. Najčešći simptomi tuberkuloze su kašalj popraćen krvlju, visoka temperatura, noćno znojenje te gubitak

[9] Programirana smrt stanice.
[10] Kolorimetrijski test za procjenjivanje metaboličke aktivnosti stanice
[11] Polovina maksimalne inhibitorne koncentracije – mjera sposobnosti određenog spoja da inhibira specifičnu biološku ili biokemijsku funkciju

tjelesne mase. Dijagnoza se oslanja na rendgen pluća, analizu krvi, kao i na mikroskopsku kulturu tjelesnih tekućina. Liječenje, koje ovisi od osobe do osobe, obično zahtijeva dugotrajno uzimanje odgovarajućih antibiotika [13].

Veliki problem današnjice predstavlja sve izraženija rezistencija bakterija na većinu antibiotika, što je i slučaj kod *M. tuberculosis*. Stoga se provode istraživanja kako bi se ispitala mogućnost primjene spojeva na bazi oksadiazola kao antituberkulotika. Vazquez i sur. (2007) proveli su istraživanje kako bi utvrdili antituberkuloznu aktivnost derivata piridina 4-(5-substituiran-1,3,4-oksadiazol-2-il). Dva spoja od ukupno 12 sintetiziranih (R = $C_{15}H_{31}$ i R = $C_{17}H_{35}$) pokazalo je učinkovito antituberkulozno djelovanje. Naime, njihova najmanja inibitorna koncentracija potrebna da spriječi vidljivi rast bakterije, u ovom slučaju rast *M. tuberculosis,* linije H_{37}Rv, iznosi 0,35µM za prvi, odnosno 0,65µM za drugi spoj. Čime je zaključeno da pokazuju sličnu aktivnost kao INH (izoniazid) – 0,44µM. Također, četiri spoja iz iste serije (R = C_6H_5, R = 2-$NO_2C_6H_4$, R = 4-$N(CH_3)_2C_6H_3$ i R = 4-piridil) pokazala su biološku aktivnost u rasponu od 3,7 do 8,97µM, dok preostalih šest nije pokazalo značajnu aktivnost [13,26].

Nadalje, Macaev i sur. (2005) sintetizirali su seriju 5-aril-2-tio-1,3,4-oksadizola koristeći ETM[12] (eng. *Electronic – topological method*) i NN[13] (eng *neutral network)* metode i *Alamar Blue* kao protokol za utvrđivanje vitalnosti stanice. Spomenuti testovi vršeni su kako bi se seriji od 41-og sintetiziranog spoja analiziralo antituberkulozno djelovanje. Gotovo više od polovine derivata oksadiazola, njih 23, pokazalo je inhibitorni učinak veći od 20%, jedan od njih imao je 82%, s time da je relativna inhibicija bakterijskog rasta iznosila 6,25µg/ml [27].



Slika 12. Mikroskopski prikaz (povećanje 100x) bakterije *M. tuberculosis* [28].

[12] Metoda koja se bavi vezom između strukture i aktivnosti molekule – SAR (*eng. Structure-Activity Relationship*)
[13] Metoda najbližeg susjednog algoritma, korištena za klasifikaciju i regresiju

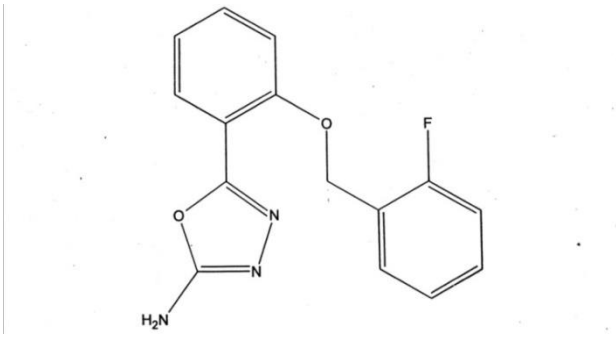
3.4. Antiepileptičko djelovanje

Epilepsija je kronični poremećaj stanica moždane kore u kojem su stanice iznimno podražljive, što dovodi do izbijanja električkih impulsa, odnosno epileptičkih napada. Za vrijeme napadaja mišići se grče, dolazi do smetnje osjeta (njuha, vida i sluha), a prisutan je i određeni stupanj poremećaja svijesti [29].

Receptori benzodiazepina[14] odgovorni su za antiepileptično djelovanje pa su upravo zbog toga agonisti benzodiazepina često korišteni u liječenju poremećaja poput epilepsije. Svoje uspješno djelovanje protiv učestalih napada duguju specifičnom vezanju s GABA A[15] receptorima, poznatim i kao receptori benzodiazepina. Navedeni receptori povećavaju frekvenciju otvaranja kanala za kloridne ione kao odgovor na GABA djelovanje, stvarajući time antiepileptički učinak [13].

Zarghi i sur. (2005) sintetizirali su skupinu spojeva 2-supstituiran-5-[2-(2-halobenziloksi) fenil]-1,3,4-oksadiazole, a jedan od njih je 5-{2-[(2-fluorobenzil)oksi]fenil}-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) (slika 13.). Spojeve su analizirali i pri tome im utvrdili antiepileptičko djelovanje, a spoj sa supstituiranim fluorom na para položaju benziloksi skupine i amino skupinom na položaju 2 oksodiazolskog prstena je pokazao najbolji učinak, prema PTZ[16] modelu, u usporedbi sa standardnim lijekovima za liječenje epilepsije. Analiza se vršila na miševima na kojima je spomenuti spoj djelovao inibitorno na PTZ pri količini od 2,5 mg/kg, u odnosu na diazepam, standardni lijek s antiepileptičkim učinkom, čija je vrijednost iznosila 1,4 mg/kg za 100 mg/kg PTZ-a. Osim toga, znanstvenici su utvrdili da prilikom zamjene supstituiranog fluora s klorom dolazi do smanjenja antiepileptičkog djelovanja derivata oksadiazola [13,30].

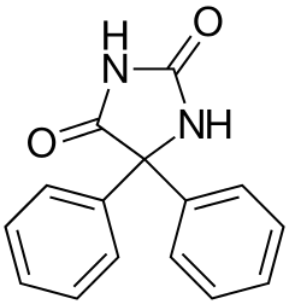
[14] Skupina lijekova sa smirujućim i opuštajućim učinkom na središnji živčani sustav
[15] Inhibicijski prenosioci živčanih podražaja – gama-aminomaslačna kiselina
[16] Fenotiazin – kemijski insekticid



24

Slika 13. 5-{2-[(2-fluorobenzil)oksi]fenil}-1,3,4-oksadiazol-2-amin [13].

Mohammad i sur. (2011) sintetizirali su novu seriju derivata oksadiazola 2-(4-klorofenil)-amino-5-(4-piridil)-1,3,4-oksadiazole i utvrdili njihovo antiepileptičko djelovanje. Ustanovili su da je uspješnost antiepileptičkog djelovanja sintetiziranih spojeva iznosila između 33-100%. Dok su Sudha i sur. (2003) sintetizirali 5-(4-aroil)-ariloksi-metil-2-tio-1,3,4-oksadiazole intermolekularnom ciklizacijom tiosemikarbazida generiranih djelovanjem hidrazida na ugljikov disulfid u prisutnosti natrijevog hidroksida. Analizu su vršili pomoću šest grupa od po tri miša, koje su podvrgnuli različitim fazama epileptičkog napada. Važno je spomenuti posljednju fazu, stupor[17], u kojemu se pokusna životinja zadržala 95 sekundi uz djelovanje jednog derivata oksadiazola te 85, 88 i 90 sekundi prilikom djelovanja preostala tri derivata, uz standardni lijek fenitonin (25) (slika 14.) dodan u količini od 25 mg/kg, miš se u besvjesnom stanju zadržao 100 sekundi [31,32].



25

Slika 14. Struktura fenitoina [33].

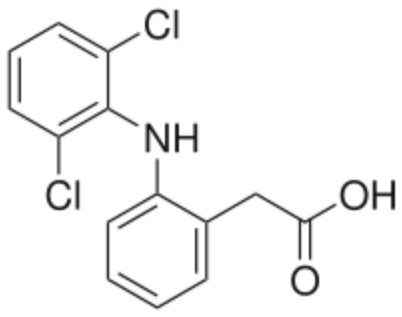
[17] Poremećaj svijesti iz kojeg se osoba/životinja može samo kratkotrajno razbuditi ponavljajućim snažnim i grubim podražajem

3.5. Analgetičko djelovanje

Analgetici su skupina lijekova odgovorna za ublažavanje boli bez utjecaja na provođenje živčanih impulsa, osjetilnu percepciju i svijest. Najčešće korišteni su ibuprofen, acetilsalicilna kiselina, ketoprofen, naproksen i paracetamol, a neškodljivi su u slučaju uzimanja ne dužem od 7 do 10 dana [34].

Jayashankar i sur. (2009) sintetizirali su seriju derivata 1,3,4-oksadiazola te uspoređivali njihovo anelgetičko djelovanje u odnosu na aspirin. Grupa od 6 miševa injektirana je s 0,6% octenom kiselinom (10 mL/kg) ili aspirinom. Učinak novosintetiziranih spojeva iznosio je od 36,8% do 52,3%, odnosno za aspirin 57,3%, čime su derivati oksadiazola pokazali vrlo dobro anelgetičko djelovanje. Dhansay (2010) je sintetizirao seriju 2,5-di-supstituiranih 1,3,4-oksadiazola te ih analizirao zajedno s njihovim sintetičkim analozima. Analizu je vršio metodom injektiranja octene kiseline u švicarskog albino miša i mjerenjem inhibitornog učinka derivata oksadiazola te standardnog lijeka diklofenaka (26) (slika 15.). Istraživanje je pokazalo kako sintetizirani spojevi imaju dobro inhibitorno, odnosno anelgetičko djelovanje u rasponu od 34,78% do 47,46% dok je inibitorni učinak diklofenaka iznosio 66,67% [35,36].

Osim toga, Seigmund i Cadmus sintetizirali su 6 spojeva i analizirali anelgetičko djelovanje na miševima (20-30 g) koristeći *tail flick test*, odnosno test kako bi utvrdili odgovor životinje na bol izazvanu toplinom. Djelovanje novosintetiziranih spojeva, derivata 1,3,4-oksadiazola, uspoređeno je s djelovanjem standardnog lijeka – pentazocina. Uneseni oralno, 4 spoja pokazala su anelgetičko djelovanje u iznosu od 88,85%, 76,32%, 80,5% i 86,11%, dok su preostala dva spoja imala nešto manju učinkovitost – 55,5% i 68,25%, u usporedbi sa pentazocinom, čiji je učinak ipak bio bolji [37].



26

Slika 15. Struktura lijeka diklofenaka [38].

3.6. Antioksidacijsko djelovanje

Antioksidans je spoj koji inhibira oksidaciju drugih spojeva. Oksidacija kao kemijski proces se odnosi na gubitak elektrona ili povećanje oksidacijskog broja. Ovakve reakcije mogu tvoriti radikale sposobne za pokretanje lančanih reakcija koje, ako se odvijaju u stanici, mogu prouzročiti znatna oštećenja ili čak smrt stanice. Stoga je važno postojanje antioksidansa koji uklanjaju slobodne radikale i tako inhibiraju negativan učinak oksidacijskih reakcija [13].

Novu seriju Mannichovih baza, derivata 1,3,4-oksadiazola, koje posjeduju 1,4-benzodioksan sintetizirali su Ma i sur. (2013). *In vitro* djelovanje spomenutih molekula proučavali su uz upotrebu 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazila (DPPH) i 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonat) kationskih radikala. Spojevi su pokazali dobro antioksidacijsko djelovanje uslijed kombinacije 1,4-benzodioksana, 1,3,4-oksadiazola i supstituiranog fenilnog prstena, a ističu se dva spoja, navedena dalje u tekstu, čija je iznimna sposobnost uklanjanja radikala usporediva s često korištenim antioksidansima, butiliranim hidroksitoluenom (BHT)[18] i Troloksom[19]. Derivati oksadiazola supstituirani s fenolom pokazali su bolje antioksidacijsko djelovanje u odnosu na standardne antioksidante koristeći se DPPH[20], ABTS[21] i FRAP[22] metodom. Konkretno, DPPH metodom utvrđena je vrijednost IC_M u iznosu 21,80 ± 1,27μM za 3-([(2,6-difluorofenil)amino]metil)-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tiol i 19,62 ± 1,83μM za 5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-4-il-3-([(3,4,5-trifluorofenil)amino]metil)-1,3,4-oksadiazoli-2(3*H*)-tiol u odnosu na standardne antioksidanse – Troloks, čija je vrijednost 30,2 ± 0,80, odnosno 43,84 ± 0,93μM za BHT [39].

Kerimov i sur. (2012) sintetizirali su i procijenili antioksidacijska svojstva dvije nove serije 2-amino-1,3,4-oksadiazola i 5-aril-1,3,4-oksadiazola koji posjeduju benzimidazolnu skupinu. Antioksidacijska svojstva navedenih spojeva analizirana su *in vitro* određivanjem

[18] Butilirani hidroksitoluen, lipofilna organska molekula, derivat fenola koja se koristi kao standardni antioksidans
[19] (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilna kiselina) – analog vitamina E topiv u vodi; standardni antioksidans za redukciju oksidativnog stresa
[20] Metoda procjene antioksidativne aktivnosti spojeva; mjeri se apsorbancija otopine spoja nakon reakcije s DPPH radikalom
[21] Metoda određivanja sposobnosti uklanjanja radikala pomoću flavonoida i fenola
[22] Metoda za mjerenje snage krvne plazme da reducira željezo

mikrosomalne inhibicije lipidne peroksidacije[23] koja ovisi o NADPH[24]. Između svih testiranih spojeva najbolju aktivnost, u prethodno navedenom *in vitro* sustavu, pokazao je 2-([2-(4-klorofenil)-1*H*-benzo(d)imidazol-1-il]metil-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol s djelovanjem od 54% [40].

3.7. Anti-HIV djelovanje

Humani virus imunodeficijencije (HIV) pripada lentivirusima, podskupini retrovirusa, koji ulaskom u ljudski organizam napada specifičnu vrstu bijelih krvnih stanica, T-limfocite koji posjeduju CD4 receptore[25]. Nakon što se veže na CD4 receptor, HIV ulazi u T-limfocit unutar kojeg se razmnožava, uzrokuje njihovo uništavanje i oslabljuje imunitete osobe. HIV dovodi do nastanka AIDS-a[26], spolno prenosive bolesti opasne po život zbog progresivnog propadanja imunološkog sustava, koja napada vitalne stanice istoga: specifične $CD4^+$ T stanice, makrofage[27] i dendritičke stanice[28]. Postoje dva tipa HIV-a: HIV-1 koji uzrokuje pandemiju[29] te HIV-2 čije postojanje je zabilježeno samo na području zapadne Afrike [13].

Hajimahdi i sur. (2013.) sintetizirali su novu seriju derivata pirimidina 4-okso-4*H*-pirido-(1,2-α) iz 2-aminopiridina koji sadrže derivate 1,3,4-oksadiazola. Evaluirani su zbog anti-HIV-1 *in vitro* djelovanja koje je mjereno sposobnošću spojeva da inhibiraju replikaciju HIV-1 u HeLa staničnim linijama[30]. Postupno je utvrđeno da niti jedan spoj ne pokazuje citotoksični učinak pri koncentraciji od 100μg, dok je inhibitorni učinak pri istoj koncentraciji iznosio 11%–51%. Analozi 1,3,4-oksadiazola koji sadrže $–NH_2$ i –SH skupinu nisu pokazali značajnu učinkovitost, raspon djelovanja iznosio je 0%–11%. Nadalje, supstitucija fenilnog prstena na mjestu petog ugljikovog atoma, smještenog u para položaj prstena 1,3,4-oksadiazola, dovela je do povećanja anti-HIV djelovanja [42].

[23] Reakcija nezasićenog lipida i hidroksilnog radikala pri čemu se izdvaja voda
[24] Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
[25] Membranski glikoprotein koji pripada obitelji imunoglobulinskih supergena
[26] Stečeni virus imunodeficijencije
[27] Velike bijele krvne stanice koje probavljaju mikrobe, antigene i druge tvari
[28] Stanice koje na svojoj površini izlažu antigene kako bi pomogli limfocitima u njihovu prepoznavanju
[29] Širenje infekcijske bolesti u globalnim ili kontinentalnim razmjerima
[30] Stanice raka grlića maternice

3.8. Antidijabetičko i antihelmintičko djelovanje

Šećerna bolest, odnosno *Diabetes mellitus*, pripada skupini metaboličkih bolesti koju karakterizira povećana koncentracija glukoze u krvi. Obzirom na etiologiju razlikuju se dva tipa dijabetesa, tzv. tip 1 i tip 2. Za dijabetes tipa 1 karakteristična je nemogućnost organizma da proizvede inzulin, a oko 10% svih oboljelih pripada ovom tipu. Dijabetes tipa 2 karakterizira neosjetljivost organizma na inzulin i ovoj skupini bolesti pripada 90% bolesnika [13].

Shingalapur i sur. (2010) sintetizirali su i testirali skupinu od deset 1,3,4-oksadiazola koji sadrže 2-merkapto benzimidazolne skupine u svojoj strukturi. Analiza se vršila nad štakorima koji nisu imali šećernu bolest pomoću oralnog glukoza tolerans testa (OGTT). Spomenutim testom doznajemo je li organizam u mogućnosti preuzeti glukozu i tako utvrditi postoji li poremećaj u metabolizmu šećera. Mjeri se razina glukoze u krvi i mokraći u određenim vremenskim razmacima. Rezultat istraživanja utvrdio je da četiri, od ukupno šest sintetiziranih spojeva, pokazuju dobro djelovanje što se tiče redukcije razine glukoze u krvi koja je nakon 9 dana iznosila 187,7 ± 29,4, 181,2 ± 17,49, 166,2 ± 15,20 i 158,7 ± 4,76 mg/dL. Standardni lijek, glibenklamid, imao je ipak veću sposobnost redukcije pa je razina glukoze iznosila 139.2 ± 2,52 mg/dL. Nadalje, govoreći o OGTT, nakon 90 minuta od početka testa, dva su spoja pokazala odličnu sposobnost smanjenja razine šećera u krvi. Rezultat je bio 107,3 ± 2,81 mg/dL za prvi te 107,7 ± 3,30 mg/dL za drugi spoj. Štoviše, farmakorom[31] aktivnih molekula je utvrđeno da svi spojevi u svojoj strukturi sadrže –OH skupinu [42, 43].

Helmintijaza ili helmintoza je parazitska, zarazna bolest čiji je jedan od uzročnika *Pherituma posthuma*. Štoviše, u zapadnoj Europi najviše osoba obolijeva od enterobijaze koju uzrokuje *Enterobius vermicularis*, i to na način da odrastao crv polaže jajašca u perianalne nabore[32], ali do zaraze može doći i zbog nadraživanja zahvaćenog područja, odnosno svrbeža istoga pri čemu jajašca mogu doći u kontakt s ustima preko kontaminiranih ruku. Izaziva štetne učinke na zdravlje, a neki od simptoma koji se mogu pojaviti su bol u trbuhu, mučnina te povraćanje. Za suzbijanje bolesti koriste se antihemintici, lijekovi, koji ili ubijaju ili potiskuju zaražene helminte i liječe parazitsku infekciju [13,44].

[31] Dio molekule odgovoran za farmakološko djelovanje
[32] Kožni nabori analne regije

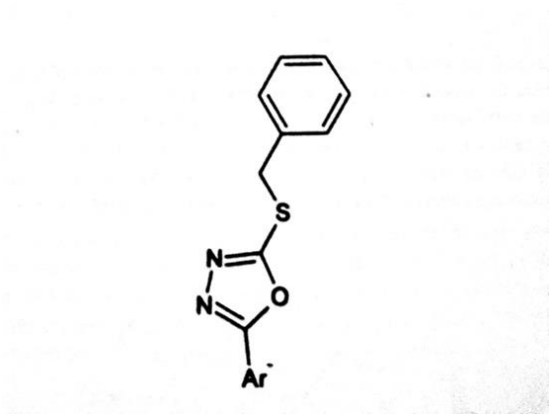
Patel i sur. (2009) sintetizirali su (3-amino-1-(2,4-dinitro-fenil)-5-[(5-supstituirani-1,3,4-oksadiazol-2-il)-amino]-1*H*-pirazol-4-karboksiamide) uz pomoć smjese (2*Z*)-2-cijano-3-(metilsulfanil)-3-[(5-substituirani-1,3,4-oksadiazol-2-il)-amino]-prop-2-enamida i 2,4-dinitro-fenil hidrazina i ispitali njihovo antihelminičko djelovanje. Spojevi su uspoređeni sa standardnim lijekom protiv helmintijaze, Albendazolom, u različitim koncentracijama (0,075%, 0,150% i 0,225%) i utvrđivalo se vrijeme paralize i vrijeme smrti *Lumbricus terrestris*, kišne gliste. Vrijeme paralize za 0,075% iznosilo je 16, a vrijeme smrti 48 minuta; za koncentraciju od 0,150% 9 minuta bilo je vrijeme paralize, odnosno 33 minute vrijeme smrti; dok je za koncentraciju 0,225%, vrijeme paralize bilo 4, a vrijeme smrti 23 minute [45].

3.9. Primjena u liječenju Alzheimerove bolesti

Alzheimerova bolest je neurodegenerativni poremećaj centralnog živčanog sustava, koji karakteriziraju oštećenja mozga koja utječu na ponašanje, razmišljanje i pamćenje, što ima teške posljedice na funkcioniranje oboljele osobe [13].

Glikogen sintaza kinaza-3b (GSK – 3b) je protein nastao uslijed abnormalne hiperfosforilacije tau proteina.[33] Inhibitori spomenutog proteina pokazali su se kao najbolja sredstva u liječenju Alzheimerove bolesti. Saitoh i sur. sintetizirali su seriju derivata 1,3,4-oksadiazola (27) (slika 16.) i novonastalim spojevima utvrdili inhibitorno djelovanje analizom kristalne strukture GSK-3b. Spoj koji je sadržavao 4-metoksi-3-(trifluoro-metil)-benzilnu skupinu i ostala četiri spoja iz serije s 4-metoksifenilnom skupinom u jezgri heterocikla i elektron-privlačećim skupinama, 3-trifluorometilnom ili 3-cijano na *S*-benzilnoj skupini, pokazali su značajan *in vitro* inhibitorni učinak – IC_{50} u iznosu 5,7, 8,7, 3,5, 2,5 i 2,3 nM. Inibitorni učinak 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-{[(3-fluoro-fenil)sulfanil]metil}-1,3,4-oksadiazola iznosio je 680 nM i kao takav se zajedno s 2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-[(3-fluorobenzil)oksi]-1,3,4-oksadiazolom, čiji je rezultat iznosio nešto manje od 10000 nM, svrstao među najslabije inhibitore GSK-3b [46].

[33] Protein koji stabilizira mikrotubule



27

Slika 16. Derivat oksadiazola – inhibitor GSK-3b (27) [13].

4. Zaključak

Moderan način života, u kojem je čovjek svakodnevno izložen brojnim štetnim spojevima i neuravnoteženom stilu života, osnova je za nastanak raznih ozbiljnih i često teško izlječivih bolesti. Stoga su znanstvenici, osobito medicinski kemičari, u neprestanoj potrazi za novim biološki aktivnim spojevima i metodama liječenja, koji se usavršavaju kako bi bili učinkovitiji od prethodno korištenih. Jedna od takvih skupina spojeva koja je pokazala iznimno raznovrsnu biološku aktivnost su oksadiazoli, posebice 1,3,4-oksadiazoli i njihovi derivati. Biološka aktivnost oksadiazola uključuje antibakterijski, antikancerogeni, antituberkulozni, antiepileptički, analgetički, antioksidacijski, antidijabetički, antihelmintički učinak, a pokazali su se potencijalnim lijekovima i za liječenje Alzheimerove bolesti. Iako je primjena lijekova na bazi oksadiazolske jezgre velika, potencijal ovih spojeva još nije u potpunosti iscrpljen te se provode daljnja istraživanja kojima se ili sintetiziraju novi spojevi i ispituje njihova aktivnost i primjena u medicinske svrhe, ili se razvijaju nove metode sinteze već poznatih spojeva čime se olakšava njihova primjena i snižava cijena postojećih lijekova.

5. Literatura

1. D.S. Musmade, S.R. Pattan, M.S. Yalgatti, *Int. J. Pharm. Chem.* **5** (2015), 12-20.
2. M. Bachwani, V. Sharma, R. Kumar, *Int. Res. J. Pharm*. **12** (2011), 84-89.
3. A. Pace, S. Buscemi, A. Palumbo Piccionello, I. Pibiri, *Adv. Heterocycl. Chem*. **116** (2015), 1-364.
4. A.M. Salahuddin, M.Shahar Yar, R. Mazumder, G.S. Chakraborthy, M.J. Ahsan, M.U. Rahman. *Synth. Commun*. **47** (2017), 1805-1847.
5. https://bronchiectasisnewstoday.com/2017/11/21/non-cystic-fibrosis-bronchiectasis-pseudomonas-aeruginosa-leads-higher-healthcare-costs-study-finds/, (21.7.2018.)
6. J. Hills, K.T. Potts, Comprenhensive Heterocyclic Chemistry 6th Edition, Pergamon Press, Oxford, 1984.
7. S. Sharma, P.K. Sharma, N. Kumar, R. Dudhe, *Der Pharma Chem*. **2** (2010), 253-263.
8. N.R. Rivera, J. Balsells, K.B. Hansen, *Tetrahedron Lett*. **47** (2006), 4889-4891.
9. M. Koparir, A. Cetin, A. Cansiz, *Molecules*. **10** (2005), 475-480.
10. S.L. Gaonkar, I. Nagashima, H. Shimizu, *Org. Chem. Int*. **2011** (2012), 1-5.
11. J. Boström, A. Hogner, A. Llinàs, E. Wellner, A.T. Plowright, *J. Med. Chem*. **55** (2012), 1817-1830.
12. S. L. You, H. Razavi, J.W. Kelly, *Angew. Chem*. **42** (2003), 83-85.
13. R. Sreedhar, A. Unnikrishnan, S. James, A. Shalumol, L.K. Pappachen, *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci*. **8** (2017), 468.
14. https://blog.frontiersin.org/2018/03/13/microbiology-bacteria-pseudomonas-aeruginosa-burn-wounds/, (13.7.2018.)
15. M.A. Ali, M. Shaharyar, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **17** (2007), 3314-3316.
16. B. Chandrakantha, P. Shetty, V. Nambiyar, N. Isloor, A.M. Isloor, *Eur. J. Med. Chem*. **45** (2010), 1206-1210.
17. C.S. Naveena, P. Boja, N.S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem*. **45** (2010), 4708-4719.
18. V. Padmavathi, S.N. Reddy, G.D. Reddy, A. Padmaja, *Eur. J. Med. Chem*. **45** (2010), 4246-4251.
19. B.P.N. Kumar, K.N. Mohana, L. Mallesha, K.P. Harish, *Int. J. Med. Chem*. **65** (2013), 276-283.

20. S. Ningaiah, U.K. Bhadraiah, S.D. Doddaramappa, S. Keshavamurthy, C. Javarasetty, *Biorg.Med. Chem. Lett*. **24** (2010), 245–248.
21. J. Gowda, A. Khadar, B. Kalluraya, N. Suchetha Kumari, *Ind. J. Chem*. **49** (2010), 1130–1134.
22. https://en.wikipedia.org/wiki/Linezolid, (20.8.2018.)
23. P. P. Roy, S. Bajaj, T. K. Maity, Jagadish Singh, *Ind. J. Pharm. Educ. Res*. **51** (2017), 260-269.
24. A.S. Aboraia, H.M. Abdel-Rahman, N.M. Mahfouz, M.A. EL-Gendy, *Bioorg. Med. Chem*. **14** (2006), 1236-1246.
25. G.L. Khatik, J. Kaur, V. Kumar, K. Tikoo, V.A. Nair, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22** (2012), 1912-1916.
26. G.N. Vazquez, G.M.M. Salinas, Z.V.D. Fajardo, J.V. Villarreal, S.E. Soto, F.G. Salazar, *Bioorg. Med. Chem*. **15** (2007), 5502-5508.
27. F. Macaev, G. Rusu, S. Pogrebnoi, A. Gudima, E. Stingaci, L. Vlad, *Bioorg. Med. Chem*. **13** (2005), 4842-4850.
28. https://www.dreamstime.com/stock-photo-mycobacterium-tuberculosis-under-microscope-image80362181, (19.8.2018.)
29. https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/16142/Sto-je-epilepsija.html, (19.8.2018.)
30. A. Zarghi, S.A. Tabatabai, M. Faizi, A. Ahadian, P. Navabi, V. Zanganehb, A. Shafieec, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **15** (2005), 1863-1865.
31. Y. Mohammad, W.M. Akhter, *Acta Pol. Pharm*. **66** (2011), 393-397.
32. B.S. Sudha, S. Shashikanth, S.A. Khanum, S.N. Sriharsha, *Indian J. Pharm. Sci*. **65** (2003), 465-470.
33. https://hu.wikipedia.org/wiki/Fenitoin, (19.8.2018.)
34. http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/lijekovi-u-slobodnoj-prodaji/analgetici-i-protuupalni-lijekovi, (19.8.2018.)
35. B. Jayashankar, K. L. Rai, N. Baskaran, H. Sathish, *Eur. J. Med. Chem*. **44** (2009) 3898–3902.
36. D. Dhansay, P. Alok, *Int. J. Chem*. **2** (2010), 1397-1412.
37. E. Seigmund, R. Cadmus, *Proc. Soc. Exp. Bio. Med*. **95** (1957), 729-731.
38. https://sh.wikipedia.org/wiki/Diklofenak, (21.8.2018.)
39. M. Liang, Y. Xiao, C. Li, Z.L. Xie, D.D. Li, Y.T. Wang, H.T. Ma, H.L. Zhu, M.H. Wang, Y.H. Ye, *Bioorg. Med. Chem*. **21** (2013), 6763-6770.

40. I. Kerimov, G. Ayhan-Kilcigil, E.D. Özdamar, B. Can-Eke, T. Çoban, S. Özbey, C. Kazak, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **345** (2012), 1-8.
41. Z. Hajimahdi, A. Zarghi, R. Zabihollahi, M.R. Aghasadeghi, *Med. Chem. Res.* **22** (2013), 2467-2475.
42. R. V. Shingalapur, K M. Hosamani, R.S. Keri, *Eur. J. Med. Chem*. **45** (2010), 1753-1759.
43. http://breyer.hr/pretrage/sve-pretrage/ogtt-oralni-glukoza-tolerans-test, (21.8.2018.)
44. https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/helminth-infections-diagnosis-and-treatment/20069529.article?firstPass=false, (21.8.2018.)
45. K. Patel, E. Jayachandran, R. Shah, V. Javali, *Int. J. Pharm. Bio Sci*. **1** (2010), 1-13.
46. M. Saitoh, J. Kunitomo, E. Kimura, Y. Hayase, H. Kobayashi, N. Uchiyama, T. Kawamoto, T. Tanaka, C.D. Mol, D.R. Dougan, G.S. Textor, G.P. Snell, F. Itoh, *Bioorg Med. Chem.* **17** (2009), 2017-2029.