



Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

Ю. В. Карпенко ^{*A,E}, О. І. Панасенко ^{A,E,F}, Є. Г. Книш ^{A,E,F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

На сучасному етапі розвитку медичної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу 1,3,4-оксадіазольних структур, що зосереджені здебільшого на принципах комбінаторної хімії з широким спектром біологічної активності.

Мета роботи – пошук, систематизація та узагальнення відомостей фахової літератури щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів.

Гетероциклічні системи, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, мають багату синтетичну історію та характеризуються наявністю широкого набору методів синтезу. В огляді систематизували й узагальнили відомості наукової літератури щодо хімії гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів як важливих синтетичних субстратів і попередників для біологічно орієнтованого синтезу. Розглянули класичні методи отримання, що полягають у внутрішньомолекулярній дегідратації 1,2-діацилгідразинів, взаємодії гідрозидів гетерилкарбонових кислот із карбон дисульфідом і формуванням оксадіазольного ядра за допомогою мікрохвильового синтезу. Процеси гетерилфункціоналізації – нові в хімії 1,3,4-оксадіазолів і дають змогу отримувати нові біоперспективні гібридні структури.

Вагомі акценти зосередили на синтезованих сполуках із вираженою протипухлинною, протигрибковою, протитуберкульозною, антималярійною та антибактеріальною активностями та залежності «структура – дія». Детально проаналізували можливі сучасні механізми дії відповідної активності, що полягають в інгібуванні ферментів, цитотоксичності, апоптозу тощо.

Висновки. Узагальнили й систематизували оригінальні роботи, що стосуються методів синтезу гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів із вираженою протипухлинною, протигрибковою, протитуберкульозною, антималярійною та антибактеріальною активностями. Аналіз матеріалу показує важливість і реальну перспективу біологічно орієнтованого синтезу ліків цього сегмента хімії азотовмісних гетероциклів.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

Yu. V. Karpenko, O. I. Panasenko, Ye. H. Knysh

At the present stage of development of medical chemistry, many basic synthetic approaches to the synthesis of 1,3,4-oxadiazole structures are known, which are focused mainly on the principles of combinatorial chemistry with a wide range of biological activity.

The aim of the work was searching, systematizing, and generalizing literature sources for biologically oriented drug synthesis (BIODS) based on hetero derivatives of 2,5 disubstituted 1,3,4-oxadiazoles.

Heterocyclic systems containing a 1,3,4-oxadiazole nucleus have a rich synthetic history and are characterized by a wide range of synthesis methods. The review article firstly summarizes the literature on the chemistry of hetero derivatives of 2,5 disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as important synthetic substrates and precursors for biologically oriented synthesis. The most classical methods of obtaining, which are the intramolecular dehydration of 1,2-diacylhydrazines, the interaction of hydrazyl carboxylic acid hydrazides with carbon disulfide and the formation of the oxadiazole nucleus by microwave synthesis are considered. It is worth noting that the processes of heterofunctionalization are new in the chemistry of 1,3,4-oxadiazoles and allow us to obtain new bio-promising hybrid structures. Significant emphasis is placed on synthesized compounds with pronounced antitumor, antifungal, antituberculous, antimalarial and antibacterial activities, and structure – action dependencies. Possible modern mechanisms of action of the corresponding activity, which are inhibition of enzymes, cytotoxicity, apoptosis, etc., are analyzed in detail.

Conclusions. The original works concerning the methods of synthesis of hetero derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles with pronounced antitumor, antifungal, antituberculous, antimalarial and antibacterial activities were generalized and systematized. The analysis

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207211>

УДК 615.2.015.4.012.1:547.793
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207211)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 302–314

Ключові слова: 1,3,4-оксадіазоли, BIODS, протипухлинна дія, протигрибкові препарати, протитуберкульозні агенти, антималярійні сполуки, антибактеріальна активність.

*E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Надійшла до редакції: 13.04.2020 // Після доопрацювання: 29.04.2020 // Прийнято до друку: 06.05.2020

of the presented material was shown the importance and real perspective of biologically oriented synthesis of drugs in this segment of the chemistry of nitrogen-containing heterocycles.

Key words: 1,3,4-oxadiazoles, BIODS, antitumor activity, antifungal agents, anti-tuberculosis agents, antimalarial, antibacterial agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 302–314

Біологічно орієнтований синтез лікарств (BIODS) на основі гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов (Часть 1)

Ю. В. Карпенко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш

На современном этапе развития медицинской химии известно много основных синтетических подходов к синтезу 1,3,4-оксадиазольных структур, которые сосредоточены в основном на принципах комбинаторной химии с широким спектром биологической активности.

Цель работы – поиск, систематизация и обобщение данных научной литературы о методах биологически ориентированного синтеза лекарств (BIODS) на основе гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов.

Гетероциклические системы, содержащие 1,3,4-оксадиазольное ядро, имеют богатую синтетическую историю и характеризуются наличием широкого набора методов синтеза. В обзоре систематизированы и обобщены сведения специализированной литературы, касающиеся химии гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазол как важных синтетических субстратов и предшественников для биологически ориентированного синтеза. Рассмотрены классические методы получения, заключающиеся во внутримолекулярной дегидратации 1,2-диацилгидразинов, взаимодействии гидразидов гетерилкарбоновых кислот с карбон дисульфидом и формировании оксадиазольного ядра с помощью микроволнового синтеза. Процессы гетерилфункционализации новые в химии 1,3,4-оксадиазола и позволяют получать новые биоперспективные гибридные структуры.

Весомые акценты сосредоточены на синтезированных соединениях с выраженной противоопухолевой, противогрибковой, противотуберкулезной, антималярийной и антибактериальной активностями и зависимости «структура – действие». Подробно проанализированы возможные современные механизмы действия соответствующей активности, которые заключаются в ингибировании ферментов, цитотоксичности, апоптоза и др.

Выводы. Обобщены и систематизированы оригинальные работы, касающиеся методов синтеза гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов с выраженной противоопухолевой, противогрибковой, противотуберкулезной, антималярийной и антибактериальной активностями. Анализ материала показывает важность и реальную перспективу биологически ориентированного синтеза лекарств этого сегмента химии азотсодержащих гетероциклов.

Ключевые слова: 1,3,4-оксадиазол, BIODS, противоопухолевое действие, противогрибковые препараты, противотуберкулезные агенты, антималярийные соединения, антибактериальная активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 302–314

На сучасному етапі розвитку медичної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолів, що зосереджені здебільшого на біологічно орієнтованому синтезі лікарських засобів із цілеспрямованою активністю. Обґрунтування пошуку зумовлене також наявністю в деяких випадках небажаних побічних ефектів у препаратів і набуттям резистентності мікроорганізмів.

Цей огляд – спроба систематизації та узагальнення відомостей наукової літератури за останні 3 роки щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів, оскільки цей напрям медичної хімії є одним із тих, що найшвидше розвиваються.

Мета роботи

Пошук, систематизація та узагальнення відомостей фахової літератури щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів.

1,3,4-Оксадіазол – гетероциклічна сполука, що містить атом Оксигену і 2 атоми Нітрогену в п'ятичленному кільці. На нього нещодавно звернули увагу багато до-

слідницьких груп, оскільки його хімічний і біологічний потенціал може бути хорошим варіантом заміни біоізоестерів [1] для багатьох функціональних груп, що містять карбонільну групу. Рівень зацікавленості дослідників видно з нещодавнього збільшення кількості науково-дослідницьких робіт і патентних заявок щодо 1,3,4-оксадиазольного ядра, що містить гетероциклічний фрагмент. 1,3,4-Оксадіазол за будовою здатен зв'язуватися з рецепторами з широкими кишнями активного сайту, має істотно вищий акцепторний потенціал водневого зв'язку та суттєво різний розподіл заряду гетероциклічних атомів. Наявність 1,3,4-оксадиазольного фрагмента зменшує ліпофільність сполуки, сприяє більшій розчинності у воді, покращує метаболічну стабільність.

На сучасному етапі розвитку медичної хімії відомо чимало основних синтетичних підходів до синтезу похідних азольного гетероциклу – 1,3,4-оксадіазолу, який має високу біологічну активність: антибактеріальну [2,3], фунгіцидну [4,5], протизапальну [6], антидіабетичну [6,7], протиракову [9–11], протитуберкульозну [12], антиоксидатну [12,13], протималярийну [15] і багато інших. Відомо, що модифікація азольних гетероциклів призводить до підвищення ефективності та зниження токсичності [16]. Варто наголосити, що лікарські засоби,

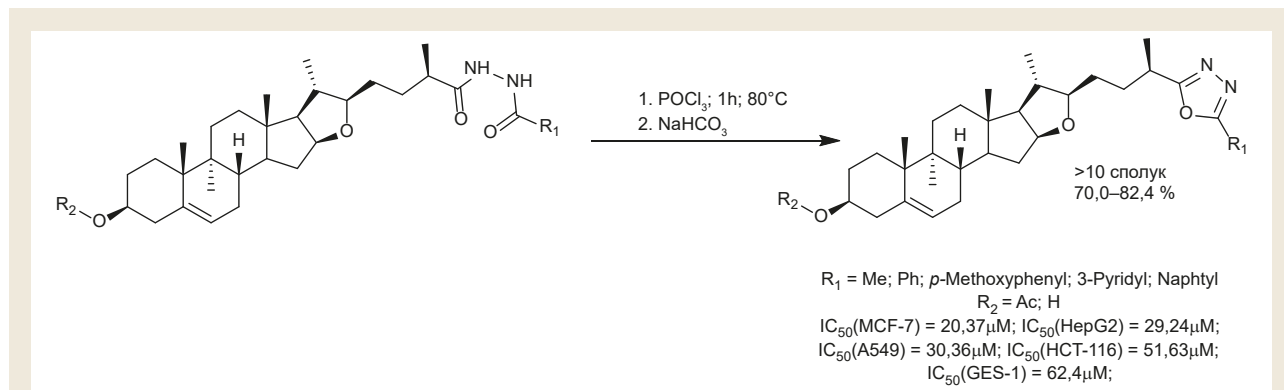


Рис. 1. Синтез нових похідних діосгеніну, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, як потенційних протипухлинних засобів.

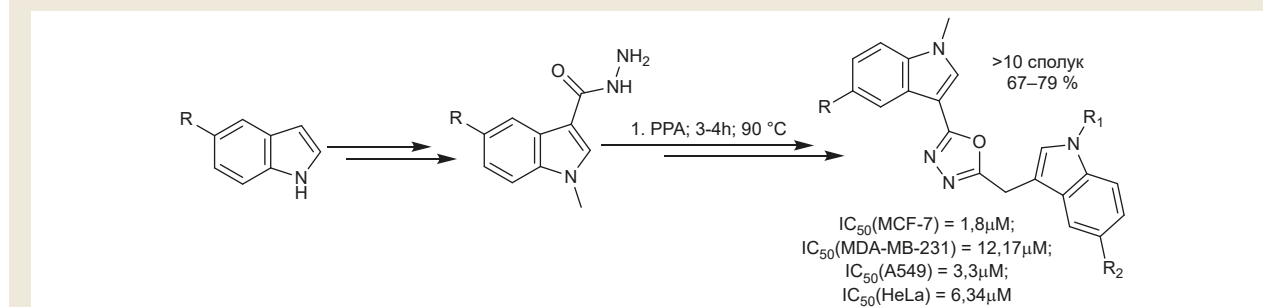


Рис. 2. Синтез нових потенційних протипухлинних засобів похідних 2,5-біс(індоліл)-1,3,4-оксадіазолів.

похідні 1,3,4-оксадіазолу, є одними зі 150 препаратів із найвищим показником продажів.

Аналіз фахової літератури дав можливість зробити висновок: гетерилпохідні з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом широко застосовують для пошуку нових оригінальних біологічно активних сполук, які стануть основою для створення оригінальних лікарських засобів та істотною можливістю їхньої хімічної модифікації.

Протиракова активність. Структурні особливості 1,3,4-оксадіазолу сприяють створенню водневих зв'язків із рецепторами та є дуже хорошими біоізостерами амідів та ефірів, підсилюючи фармакологічну та протипухлинну активність. Крім того, об'єднання молекулярних каркасів дає можливість розробити гібрид, в якому підвищується цитотоксичність проти ракових клітин із більшою універсальністю щодо селективності. У цьому напрямі є різні статті, автори яких отримали молекулярні гібриди; як правило, останні демонстрували поліпшений профіль фармакологічної активності порівняно з вихідними молекулами.

Автори [17] запропонували модифікацію діосгеніну, природного стероїдного сапоніну, що має потужні протиракові властивості. У цій роботі розробили, синтезували серії нових похідних діосгеніну, що містять 1,3,4-оксадіазол, методом внутрішньомолекулярної циклодегідратації *N,N'*-діацилгідрозидів із використанням як дегідратувального агента фосфор (V) трихлороксиду (рис. 1). Оцінили їхню цитотоксичність у 4 клітинних ракових лініях людини (HepG2, A549, MCF-7

та HCT-116) і нормальних клітинах епітелію шлунка людини (GES-1), використовуючи аналіз MTT *in vitro*. Результати показали, що сполуки мали значущу цитотоксичну активність щодо клітин HepG2 та MCF-7, були сильнішими за діосгенін.

Індійські вчені [18] синтезували ряд із 10 нових 2,5-біс(індоліл)-1,3,4-оксадіазолів (рис. 2) методом циклізації вихідних гідрозидів карбонових кислот у поліфосфорній кислоті (ПФК/PPA). Усі ці сполуки оцінювали на цитотоксичність щодо 4 ракових клітинних ліній – A549, MDA-MB-231, MCF-7 та HeLa – за допомогою MTT-редукованого аналізу. Визначена сполука-лідер щодо 3 ракових клітинних ліній: легенів (A549), молочної залози (MCF-7) та шийного відділу (HeLa).

Серія нових похідних тіазолідин-2,4-діона (рис. 3) синтезована авторами [19]. Дослідники оцінили сполуки щодо потенційної протиракової активності. Протипухлинну активність синтезованих сполук оцінювали щодо відібраної лінії ракової клітини людини молочної залози (MCF-7) за допомогою методу сульфородаміну В (SRB). Варто відзначити SAR-дослідження авторів, що показало: заміщена фенільна група на кільці 1,3,4-оксадіазолу, приєднана до тіазолідин-2,4-діонного фрагмента, мала значну інгібіторну активність росту щодо клітинної лінії MCF-7. Китайські вчені [20] синтезували 4,5-діазофлуоренові похідні, що містять 1,3-незаміщений тіоксотіазолідіон з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом. Усі сполуки показали різні значення антипроліферативної активності щодо клітинних ліній A549, AGS, HepG2 і MCF-7.

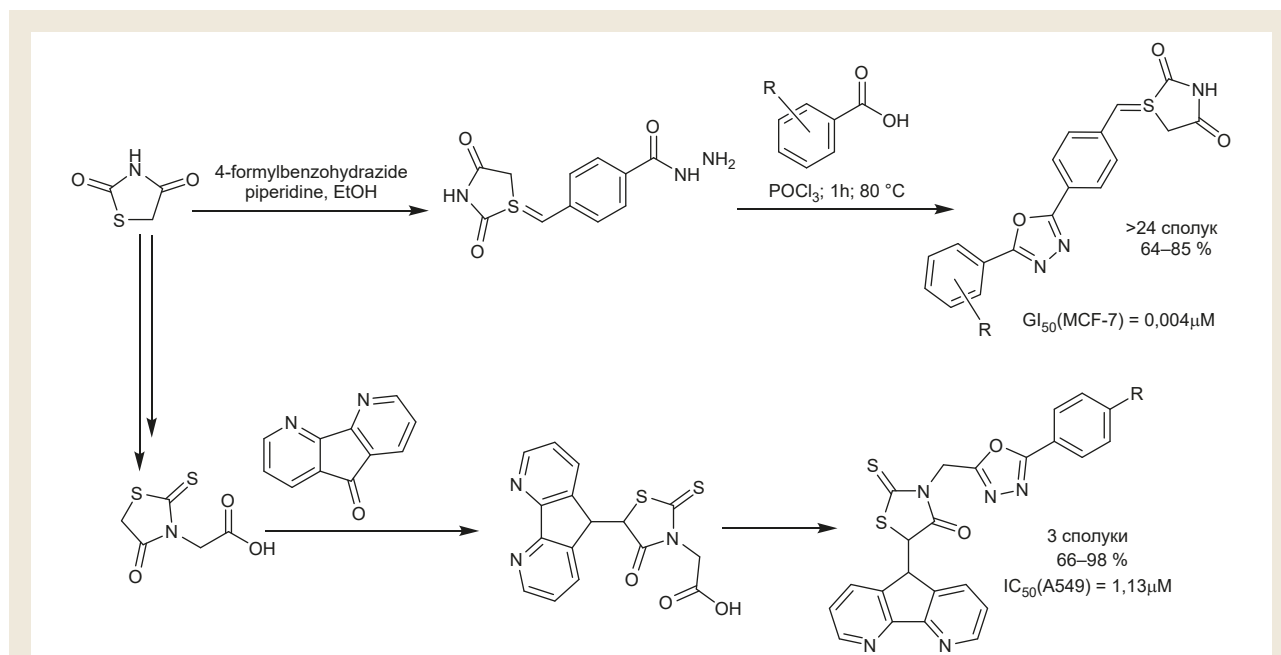


Рис. 3. Синтез серії нових похідних тіазолідин-2,4-діона.

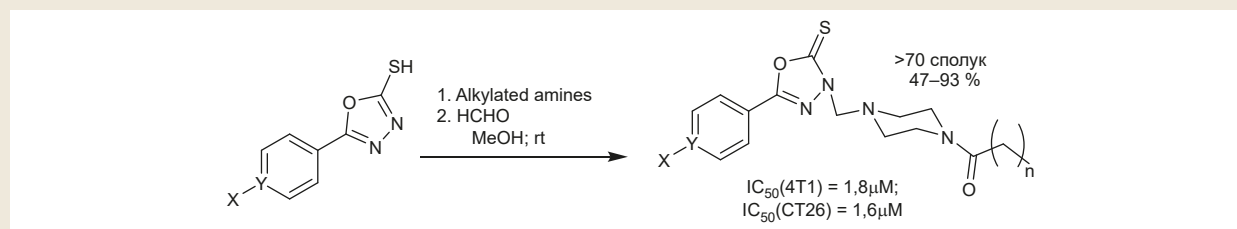


Рис. 4. Синтез нових ліпофільних протипухлинних агентів на основі 1,3,4-оксадіазольного ядра.

Група бразильських учених [21] синтезувала ряд нових ліпофільних протипухлинних агентів на основі 1,3,4-оксадіазольного ядра. Ліпофільні похідні 1,3,4-оксадіазолу отримані в результаті реакцій Манніха між 5-(арил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолом та алкільованими або ацильованими амінами (рис. 4). Цитотоксичні ефекти *in vitro* автори оцінювали щодо ракових клітин молочної залози 4T1e та ракових клітин товстої кишки CT26. Найкращі результати отримали для 1,3,4-оксадіазолу, що поєднаний з алкільованим піперазином і фрагментом вуглецевого ланцюга.

Синтезували нову бібліотеку кумаринових гібридів [22,23] із 1,3,4-оксадіазольним фрагментом (рис. 5) для антипроліферативної активності проти клітинних ліній раку молочної залози MDA-MB-231 та MCF-7 й оцінили їхню інгібіторну активність щодо 4 карбонових ангідраз людини (hCA, EC 4.2.1.1) ізоформи CA I, CA II, CA IX і CA XII. Експериментальні дослідження показали, що найпотужніша молекула зі значенням $IC_{50} < 5 \mu M$ проти клітинної лінії MCF-7. Результати інгібування hCA вказували на те, що похідні кумарин-1,3,4-оксадіазолу виявляли селективне інгібування пухлин-асоційованих ізоформ, CA IX та CA XII над ізоформами CA I та II.

Дослідження зв'язку «структура – активність» (SAR) показали: гібриди, що несуть бензильні фрагменти, мали більшу активність порівняно з їхніми алкільними аналогами.

Пакистанські, малайзійські вчені [24] синтезували ряд нових похідних на основі оксадіазольного фрагмента, всі цільові молекули досліджені *in vitro* на інгібіторну активність COX-1, COX-2, EGFR кінази та цитотоксичну активність щодо клітинної лінії UO-31. Сполуки синтезовані циклізацією карбонової кислоти і гідразидів у фосфор (V) трихлорооксиді (рис. 6). Ці сполуки – потужні інгібітори проти EGFR кінази з найбільшою активністю для сполуки-лідера, що демонструє майже подвійну ефективність препарату «Ерлотиніб®».

Отже, епідермальний фактор росту (EGF) відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні пухлини, включаючи проліферацію клітин, регуляцію апоптотичної загибелі клітин, ангіогенез і метастатичне поширення шляхом зв'язування з його рецептором EGFR [25]. Через надмірну експресію EGFR при різних видах раку епітелію, як-от рак підшлункової залози, колоректальний, молочної залози та легенів, вважають, що EGFR є мішенню для терапії раку. Є багато підтверджень інгібіторного потенціалу EGFR

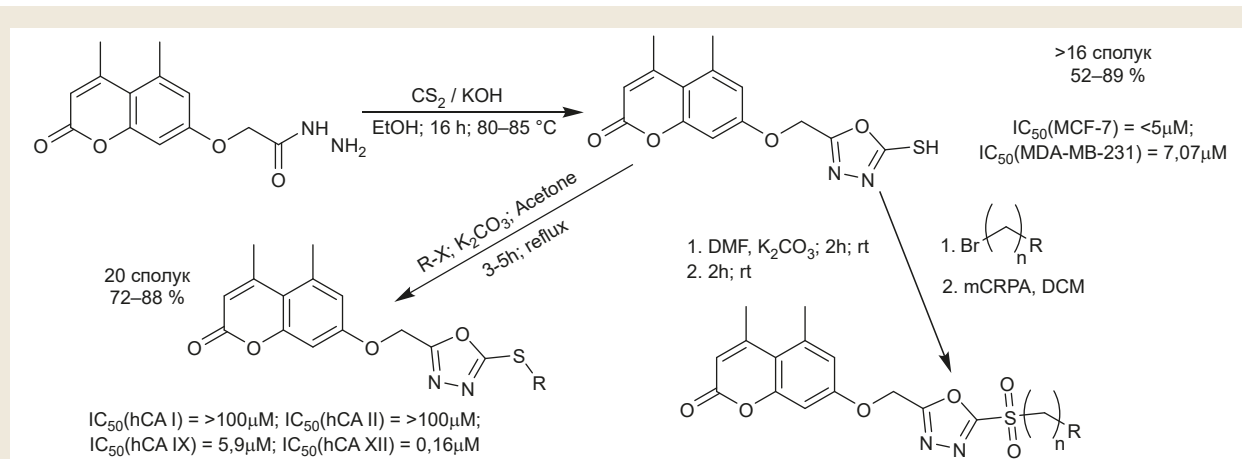


Рис. 5. Синтез нових кумаринів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом.

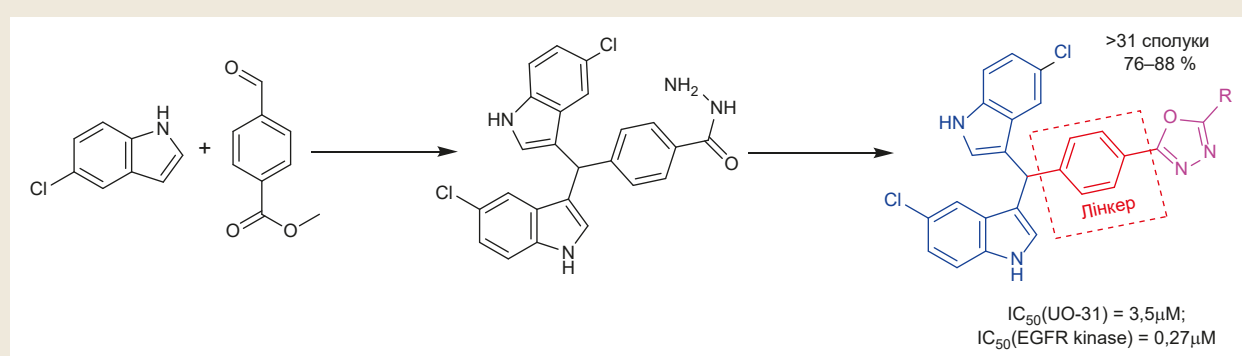


Рис. 6. Синтез нових кумаринів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом.

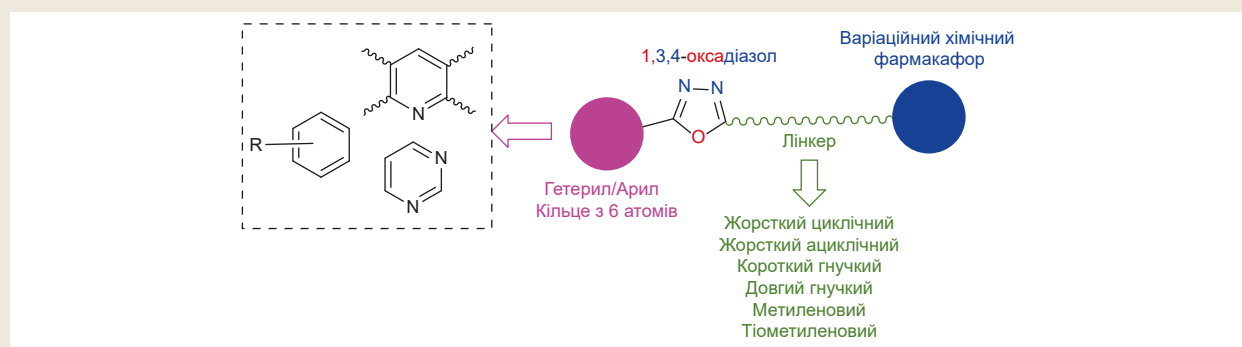


Рис. 7. Комбінаторний синтез інгібіторів COX і EGFR та розробка стратегії цільових 1,3,4-оксадіазолів.

різних похідних 1,3,4-оксадіазолу. Встановили, що в межах похідних 1,3,4-оксадіазолу заміщення в 5-положенні групи оксадіазолу має чималий вплив на протиракову активність (рис. 7). Заміна з різними фармакофорами в цій позиції може спричинити появу нових молекул із посиленими протираковими властивостями. Дослідження залежності «структура – активність» (SAR) показало, що активність 1,3,4-оксадіазол-2(3H)-тіольних похідних збільшується внаслідок приєднання фенільного кільця з заміною електронегативної групи в 5-положенні оксадіазольного фрагмента. Інші результати SAR постулювали наявність основного скелета 1,3,4-оксадіазолу для широкого спектра цитотоксичної активності щодо різних клітинних ліній.

Антибактеріальна та протигрибкова активність.

Оксадіазоли як представники групи пеніцилінів мають бактерицидну дію на мікроорганізми, що перебувають у логарифмічній фазі росту. Це пов'язано з їхньою здатністю інгібувати біосинтез компонентів клітинної стінки бактеріальної клітини, в регуляції якої бере участь специфічний фермент – транспептидаза [26]. Завдяки структурній подібності пеніцилінів із пептидним субстратом ферменту, антибіотик конкурує з ним за активний центр транспептидази. Взаємодія молекули антибіотика з активним центром ферменту є необоротною реакцією. Дія 1,3,4-оксадіазолів на бактеріальну клітину також пов'язана з прямим впливом на синтез компонентів клітинної стінки [26,27].

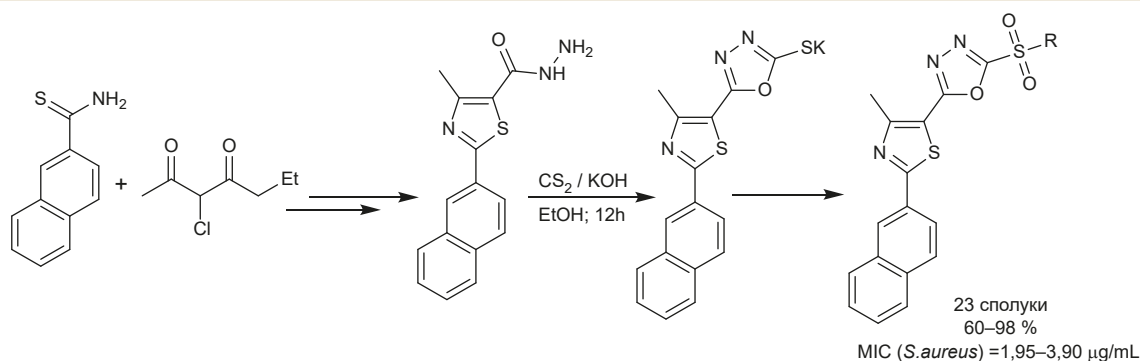


Рис. 8. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

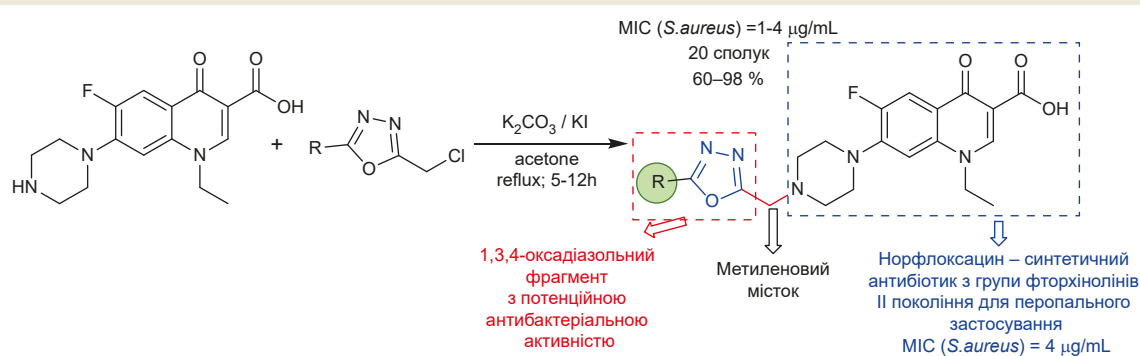


Рис. 9. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

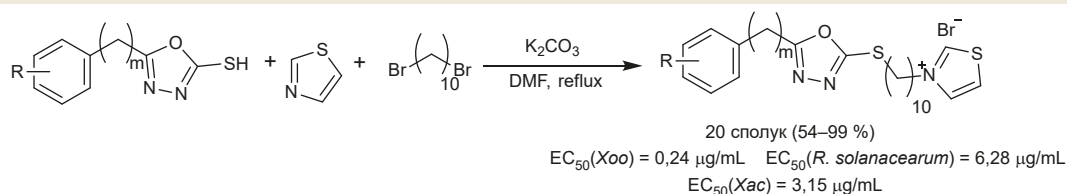


Рис. 10. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

Варто відзначити роботи єгипетських учених [28,29] щодо синтезу нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазолів (рис. 8). Заміна *n*-бутилфенільного фрагмента в ліпофільній частині раніше повідомлених арилтіазолових антибіотиків нафтильним кільцем змінила його активність щодо стійких до ванкоміцину штамів золотистого стафілокока. Включення лінкера C=N, що пов'язує азотистий кінець із тіазолом в 1,3,4-оксадіазольному кільці, забезпечувало перорально доступні аналоги з відносно довгим періодом напіврозпаду. Серед синтезованих нових сполук 5 похідних мали перспективну активність зі значеннями MIC від 1,95 мкг/мл до 3,90 мкг/мл.

Синтетичні аналоги норфлоксацину (рис. 9) синтезовані китайськими вченими [30] з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом як антибактеріальні засоби проти стійкого до метициліну золотистого стафілокока. Кінетика часу пригнічення показала, що сполука-лідер мала перевагу над антибіотиками типу «Ванкоміцин®», що часто використовують при пригніченні *S. aureus* і MRSA. Гібриди

норфлоксацин-1,3,4-оксадіазолу можуть бути перспективними новими антибактеріальними засобами проти *S. aureus* та MRSA з пригніченням бактерій і руйнуванням їхньої мембрани за короткий час.

Автори роботи [31] успішно інтегрували природні біоактивні фрагменти тіазолію та 1,3,4-оксадіазолу в єдину молекулярну архітектуру як перспективний протимікробний сурогат (рис. 10). Оцінили антимікробну активність масиву новосинтезованих тіазолієвих 1,3,4-оксадіазолових тіоєфірів. Антибактеріальні біологічні дослідження показали: сполуки мали ефективну концентрацію в межах 0,24–3,15 мг/мл.

Сучасне дослідження [32] – «зелений» синтез серії похідних піранопіразолу, що пов'язані з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом, використовуючи екологічно чистий розчинник за наявності чи без каталізатора (рис. 11). Багато сполук мали потужну антибактеріальну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цікавий момент у дослідженні: сполуки з високою анти-

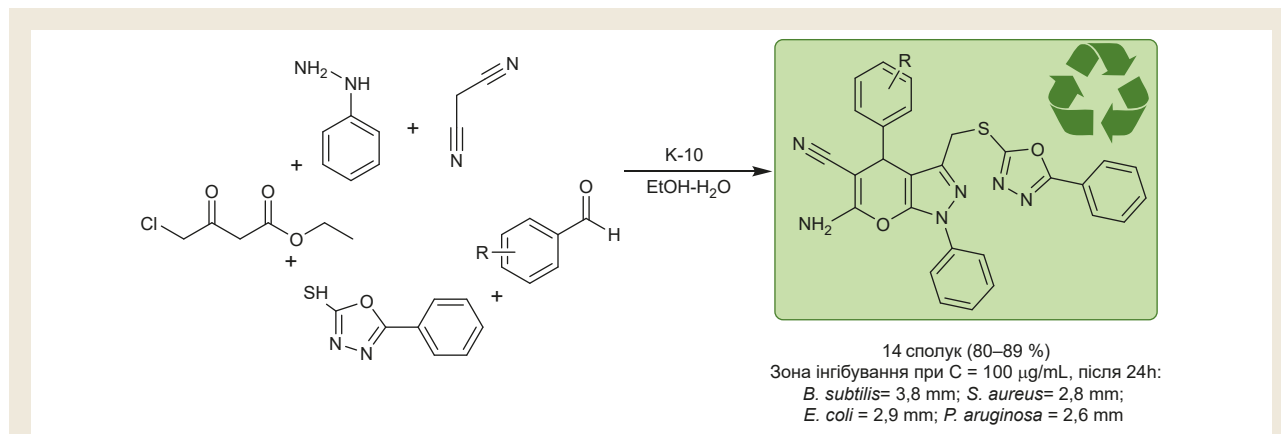


Рис. 11. Синтез нових 2-(тіазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазольних похідних.

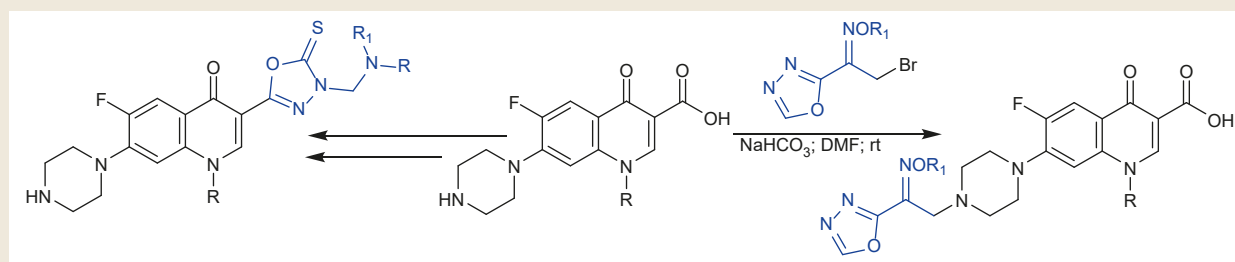


Рис. 12. Синтез нових 7-піперазинілхінолонів та їх модифікації через N⁴-піперазинове кільце та карбонової кислоти при C³.

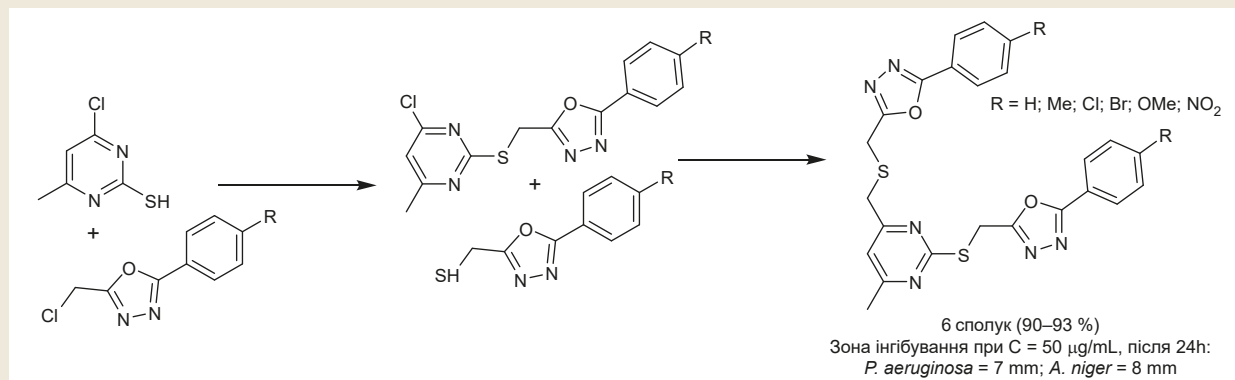


Рис. 13. Синтез похідних 1,3,4-оксадіазол-піримідину.

оксидантною активністю мають низьку антибактеріальну активність.

Серед антибактеріальних препаратів фторхінолону показано: 7-піперазинілхінолони, що містять фармакофори (норфлоксацин, еноксацин, ципрофлоксацин, пefлоксацин, ломефлоксацин, енрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин і спарфлоксацин), характеризуються різними цитотоксичними властивостями, а також мають антибактеріальну активність. Піперазинілхінолони (PQ) мають також достатню гнучкість для хімічної модифікації через їхнє N⁴-піперазинове кільце та при C³ залишку карбонової кислоти. Тому у статті [33] автори модифікували піперазинілхінолони з додаванням 1,3,4-оксадіазольного фрагмента (рис. 12), що призвело до отримання похідних зі збільшеною антибактеріальною активністю.

Оригінальним рішенням індійських науковців [34] є поєднання в одну молекулу структур піримідину та азольних гетероциклів. Нові гібриди отримали класичними методами та за допомогою мікрохвильового синтезу (рис. 13). Сполуки мали високу антибактеріальну активність проти *P. aeruginosa* та виражену протигрибкову активність проти *A. niger*.

Автори роботи [35] отримали нові похідні хіназолін-4(3H)-ону, що містять 1,3,4-оксадіазольний тіоефірний фрагмент (рис. 14), як потенційні антибактеріальні та фунгіцидні препарати. Біоаналіз *in vitro* показав: більшість цільових сполук мають високу антибактеріальну активність проти *Xanthomonas oryzae* *pv.* *oryzae* (Xoo), а також вражаючі протигрибкові ефекти проти *Rhizoctonia solani* (Rs) і *Fusarium graminearum* (Fg) *in vitro*.

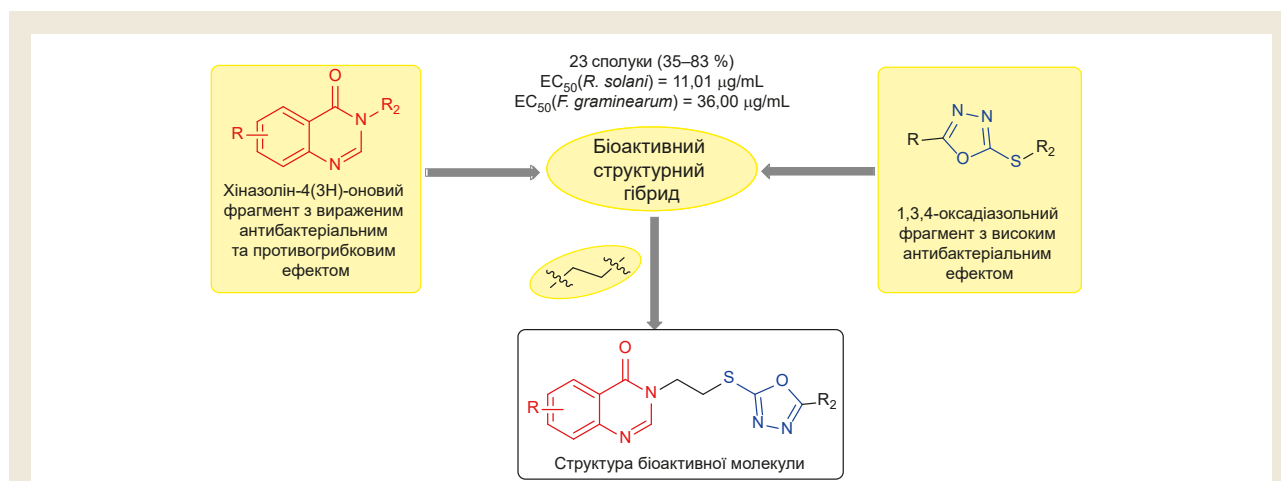


Рис. 14. Дизайн-стратегія синтезованих сполук, похідних хіназолін-4(3H)-ону.

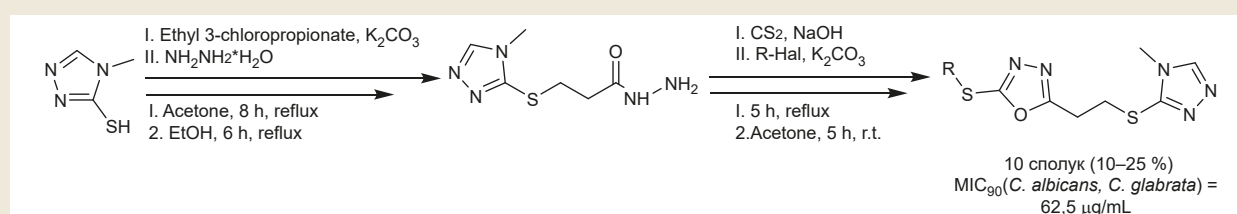


Рис. 15. Синтез нових 2-меркапто-4-метил-1,2,4-тріазолів з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом.

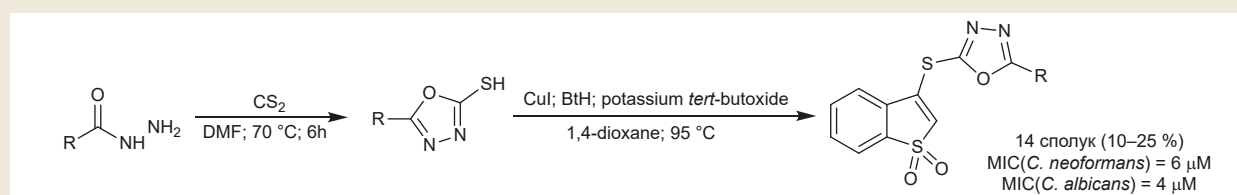


Рис. 16. Синтез нових 3-((5-R)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)бензо[b]тіофен 1,1-діоксидів.

Грибкова інфекція спричиняє серйозні небезпечні для життя проблеми в людей з ослабленим імунітетом, і сучасні методи лікування нині ускладнені питаннями токсичності та появою штамів, що стійкі до лікарських засобів. Отже, в цьому є актуальність розроблення нових протигрибкових препаратів. Протигрибкові лікарські засоби можуть діяти, інгібуючи шлях синтезу ергостеролу, блокуючи *b*-1,3-глюкан, вироблення хітину або інші механізми дії [36,37]. Цікавий сучасний шлях протигрибкової стратегії – індукція апоптозу у грибкових клітинах. Апоптоз, який також називають програмованою загибеллю клітин (PCD) – регульована програма клітинного самогубства, яка характеризується специфічними морфологічними та біохімічними особливостями. Клітини дріжджів, що перенесли апоптоз, демонструють характерні маркери, пов'язані з апоптозом, як-от накопичення ROS, розщеплення ДНК, опромінення фосфатидилсерину, конденсація хроматину та ядерна фрагментація, які є спільними для клітин ссавців [38–40].

Учені [40,41] підтвердили попередні висновки, за якими азольні похідні характеризуються протигрибковою та

апоптичною дією. Мета дослідження [41] – синтезувати нову серію похідних оксадіазольних похідних та оцінити їхню протигрибкову й апоптичну активність щодо обраних видів *Candida (puc. 15)*. Результати активності показали, що похідні мають однакову протигрибкову активність з «Кетоконазолом®» проти *C. albicans* та *C. glabrata*, а механізм дії – апоптичний.

Куммарі та група авторів [43] синтезували протигрибкові бензо[b]тіофенові 1,1-діоксидні IMPDH інгібітори. 3-((5-R)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)бензо[b]тіофен 1,1-діоксиди отримали класичним методом циклізації під дією карбон дисульфиду (*puc. 16*). Протягом біологічних досліджень встановили, що всі похідні мали схожу *Cryptococcus* IMPDH *in vitro* активність ($\leq 1 \mu\text{M}$), але характеризувалися високою цитотоксичністю до клітин. Додавання 1,3,4-оксадіазольного фармакофору сприяло зниженню цитотоксичності.

Протитуберкульозні засоби й антималарійна активність. Сполуки, що характеризуються цією активністю, вирішено виділити в окремий розділ, оскільки вони діють на специфічні інфекційні збудники, які мають найчастіше летальний характер захворювання з хронічним перебігом

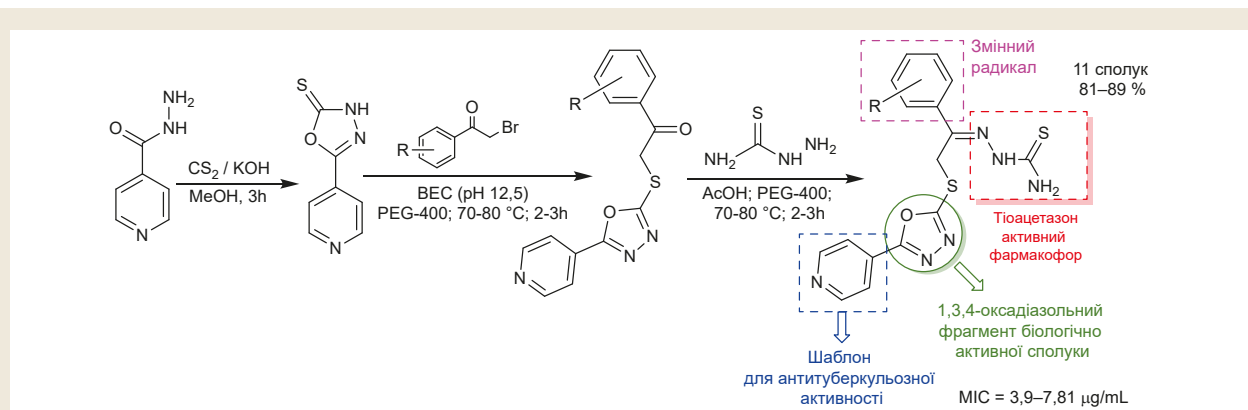


Рис. 17. Синтез похідних піридин-4-іл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіо-етиліден-гідразинкарботіоамідів.

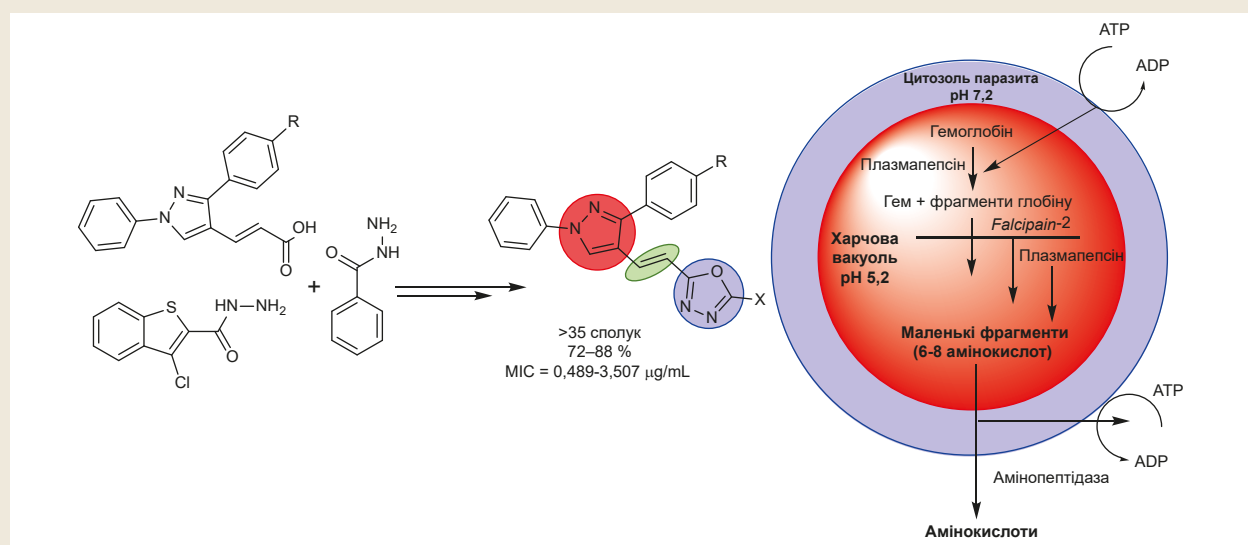


Рис. 18. Синтез нових піразол-1,3,4-оксадіазольних гібридів і механізм дії інгібітора *Falcipain-2*.

і частою багатосистемністю уражень. Зазвичай 1,3,4-оксадіазольний фрагмент у протималярійних засобах відіграє важливу роль у посиленні адгезивного ефекту сполуки. Макаєв Ф. та ін. [44] повідомили про 5 структурно різних серій молекул, що містять 1,3,4-оксадіазолові тіоетери, використовуючи такі методи, як електронно-топологічний метод (ЕТМ) та нейронну мережу (NN). Ці молекули мають гідрофобний фрагмент, приєднаний до оксадіазольного кільця через тіоетерний лінкер на одному кінці та заміщене ароматичне кільце на іншому кінці. Серед них деякі похідні показали понад 90 % гальмування при концентрації 12,5 мкг/мл *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Найбільш активні сполуки добре стикуються в активному центрі ферменту, а інгібіторна активність найпотужніших речовин зумовлена водневим зв'язком, електростатичною або π - π взаємодією в межах активного сайту ферменту. Виявлено також, що гідрофільні та стеричні фрагменти є важливими факторами для SAR.

Індійська група вчених [45] розробила нові, безпечні та ефективні кандидати інгібітора CYP51, що діють як протитуберкульозні засоби. Синтезували ряд нових похідних

піридин-4-іл-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіо-етиліден-гідразинкарботіоамідів шляхом циклізації під дією карбон дисульфіду гідразидів карбонових кислот із наступним алкілюванням атома сірки (рис. 17). Протитуберкульозний біоактивний аналіз показав: синтезовані сполуки мають потужну протитуберкульозну активність (MIC = 3,9–7,81 мкг/мл) порівняно з референтними препаратами «Рифампіцин®» та «Ізоніазид®».

Група індійських вчених під керівництвом Верми [45,46] займається синтезом потенційних протималярійних лікарських засобів на основі нових піразол-1,3,4-оксадіазольних гібридів. Синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу та амідів здійснювали на основі піразолової акрилової кислоти, використовуючи багатоступеневі реакційні шляхи. Сполуки стали найпотужнішими протималярійними засобами, що спрямовані на фермент *falcipain-2* (рис. 18) [48]. 3-поміж різних потенційних мішеней для стримування малярії одна з найбільш широко вивчених цілей – цистеїнова протеаза *falcipain-2*. Протягом життєвого циклу паразита малярії еритроцитна фаза є причиною симптомів у людини, тому розробка препаратів, що

спрямовані на еритроцитарну фазу, є основною метою [49]. Під час внутрішньоеритроцитарної фази паразити використовують різні протеази, викликаючи гідроліз гемоглобіну в кислому середовищі харчової вакуолі, що призводить до утворення амінокислот, необхідних для синтезу білків паразитів [50]. *Falcipain-2* – один із ключових ферментів, що бере участь у цьому травленні, а лікування інгібіторами *falcipain-2* призводить до накопичення неперетравленого гемоглобіну в набряклій харчовій вакуолі та блокує розвиток паразитів [51,52].

За результатами, що отримали, циклізація (формування 1,3,4-оксадіазолу) сприяє протималарійній активності, а нециклізовані сполуки (*N,N'*-діацилгідрозини) стали кращими протираковими агентами.

Висновки

1. Узагальнили й систематизували оригінальні дослідження щодо методів синтезу гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів із вираженою протипухлинною, протигрибковою, протитуберкульозною, антималярійною та антибактеріальною активностями.

2. Аналіз матеріалу показує важливість і реальну перспективу біологічно орієнтованого синтезу ліків цього сегмента хімії азотовмісних гетероциклів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Карпенко Ю. В., канд. хім. наук, асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4390-9949](https://orcid.org/0000-0002-4390-9949)

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет.

ORCID ID: [0000-0002-8559-6311](https://orcid.org/0000-0002-8559-6311)

Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, Teaching Assistant, Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Knysh Ye. H., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Карпенко Ю. В., канд. хим. наук, ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет.

Список літератури

- [1] Sun S. Y., Jia Q., Zhang Z. H. Applications of amide isosteres in medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29, Iss. 18. P. 2535-2550. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.07.033>
- [2] Suaifan G., Mohammed A. A. M. Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013-2018): Where are we now? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 27, Iss. 14. P. 3005-3060. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.038>
- [3] A review on the development of urease inhibitors as antimicrobial agents against pathogenic bacteria / Y. F. Rego, M. P. Queiroz, T. O. Brito et al. *Journal of Advanced Research*. 2018. Vol. 13. P. 69-100. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.003>
- [4] Chandrika K., Sharma S. Promising antifungal agents: A minireview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 28, Iss. 7. P. Article 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>
- [5] Antifungal drugs: New insights in research & development / A. M. Nicola, P. Albuquerque, H. C. Paes et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019. Vol. 195. P. 21-38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.008>
- [6] Safer anti-inflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach / P. J. Jacob, S. L. Manju, K. R. Ethiraj, G. Elias et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 121. P. 356-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.003>
- [7] Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review / M. J. Nanjan, M. Mohammed, B. R. P. Kumar, M. J. N. Chandrasekar. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 77. P. 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- [8] Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review / N. Kerru, A. Singh-Pillay, P. Awolade, P. Singh. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 152. P. 436-488. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.061>
- [9] Quinolone hybrids and their anti-cancer activities: An overview / F. Gao, X. Zhang, T. F. Wang, J. Q. Xiao. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 59-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.017>
- [10] A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade / X. X. Liang, Q. Wu, S. X. Luan et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 171. P. 129-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.034>
- [11] Xu Z., Zhao S. J., Liu Y. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 183. P. Article 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- [12] Campanico A., Moreira R., Lopes F. Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 150. P. 525-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.020>
- [13] Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019) / V. Sharma, P. Bhatia, O. Alam et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 89. P. Article Unsp 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [14] Silva V. L. M., Elguero J., Silva A. M. S. Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 156. P. 394-429. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.007>
- [15] De S. S., Khambete M. P., Degani M. S. Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29, Iss. 16. P. 1999-2007. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.054>
- [16] Синтез та дослідження залежності «структура – гостра токсичність» нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2-тіону з акридин-9(10H)-оном / Ю. В. Карпенко, Л. О. Омелянчик, Т. О. Самура, В. М. Омелянчик. *Питання хімії та хімічної технології*. 2018. № 4. С. 5-13.
- [17] Novel diosgenin derivatives containing 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole moieties as potential antitumor agents: Design, synthesis and cytotoxic evaluation / J. L. Zhang, X. M. Wang, J. F. Yang et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 186. P. Article Unsp 111897. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111897>
- [18] Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of 2,5-bis(indolyl)-1,3,4-oxadiazoles, Nortopsentin analogues / R. Sreenivasulu, M. B. Tej, S. S. Jadav et al. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1208. P. Article 127875. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127875>

- [19] Asati V., Bharti S. K. Design, synthesis and molecular modeling studies of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential anti-cancer agents. *Journal of Molecular Structure*. 2018. Vol. 1154. P. 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.077>
- [20] Design, synthesis of 4,5-diazafluorene derivatives and their anticancer activity via targeting telomeric DNA G-quadruplex / K. Zhou, J. C. Liu, X. Q. Xiong et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 178. P. 484-499. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.012>
- [21] Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles / W. Caneschi, K. B. Enes, C. C. de Mendonca et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.001>
- [22] Synthesis, computational studies and antiproliferative activities of coumarin-tagged 1,3,4-oxadiazole conjugates against MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells / S. Dhawan, N. Kerru, P. Awolade et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 21. P. 5612-5623. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.006>
- [23] Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors / S. G. Narella, M. G. Shaik, A. Mohammed et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 87. P. 765-772. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.04.004>
- [24] Rational design of bis-indolylmethane-oxadiazole hybrids as inhibitors of thymidine phosphorylase / M. Taha, U. Rashid, S. Imran, M. Ali. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 12. P. 3654-3663. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.046>
- [25] New oxadiazoles with selective-COX-2 and EGFR dual inhibitory activity: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies / N. A. El-Sayed, M. S. Nour, M. A. Salem et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 183. P. Article 111693. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111693>
- [26] Карпенко Ю. В., Омельянчик Л. О. Синтез гетерилопохідних 2,5-дизамієних 1,3,4-оксадіазолів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2017. Т. 15, № 4. С. 21-32. <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>
- [27] Desai N. C., Dodiya A. M. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2014. Vol. 18, Iss. 5. P. 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.005>
- [28] Synthesis and antibacterial evaluation of a novel library of 2-(thiazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / M. H. Hannoun, M. Hagra, A. Kotb et al. *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 94. P. Article 103364. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103364>
- [29] Biphenylthiazole antibiotics with an oxadiazole linker: An approach to improve physicochemical properties and oral bioavailability / M. Hagra, Y. A. Hegazy, A. H. Elkabbany et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 143. P. 1448-1456. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.048>
- [30] Design and synthesis of new norfloxacin-1,3,4-oxadiazole hybrids as antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / Y. Guo, T. Xu, C. N. Bao et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 136. P. Article Unsp 104966. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104966>
- [31] Integration of naturally bioactive thiazolium and 1,3,4-oxadiazole fragments in a single molecular architecture as prospective antimicrobial surrogates / H. H. Zhu, D. Zeng, M. W. Wang et al. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2020. Vol. 24, Iss. 1. P. 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.10.002>
- [32] An efficient and green approach: One pot, multi component, reusable catalyzed synthesis of pyranopyrazoles and investigation of biological assays / G. M. Reddy, J. R. Garcia, V. H. Reddy et al. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2019. Vol. 23, Iss. 3. P. 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2018.07.003>
- [33] Ahadi H., Emami S. Modification of 7-piperazinylquinolone antibacterials to promising anticancer lead compounds: Synthesis and in vitro studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 187. P. Article Unsp 111970. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111970>
- [34] Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles / M. M. Sekhar, U. Nagarjuna, V. Padmavathi et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 145. P. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
- [35] Novel quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole thioether moiety as potential bactericides and fungicides: Design, synthesis, characterization and 3D-QSAR analysis / X. B. Wang, H. R. A. Hu, X. Zhao et al. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2019. Vol. 23, Iss. 8. P. 1144-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.07.006>
- [36] Gonzalez-Lara M. F., Sifuentes-Osornio J., Ostrosky-Zeichner L. Drugs in Clinical Development for Fungal Infections. *Drugs*. 2017. Vol. 77, Iss. 14. P. 1505-1518. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0805-2>
- [37] Odds F. C., Brown A. J. P., Gow N. A. R. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*. 2003. Vol. 11, Iss. 6. P. 272-279. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00117-3)
- [38] Hamann A., Brust D., Osiewacz H. D. Apoptosis pathways in fungal growth, development and ageing. *Trends in Microbiology*. 2008. Vol. 16, Iss. 6. P. 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.03.003>
- [39] Lipopeptide induces apoptosis in fungal cells by a mitochondria-dependent pathway / G. F. Qi, F. Y. Zhu, P. Du et al. *Peptides*. 2010. Vol. 31, Iss. 11. P. 1978-1986. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.003>
- [40] The Antifungal Occidofungin Triggers an Apoptotic Mechanism of Cell Death in Yeast / D. Emrick, A. Ravichandran, J. Gosai et al. *Journal of Natural Products*. 2013. Vol. 76, Iss. 5. P. 829-838. <https://doi.org/10.1021/np300678e>
- [41] Cavusoglu B. K., Yurtta L., Canturk Z. The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 144. P. 255-261. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.020>
- [42] Synthesis and Antifungal Potential of Some Novel Benzimidazole-1,3,4-Oxadiazole Compounds / A. C. Karaburun, B. K. Cavusoglu, U. A. Cevik et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24, Iss. 1. P. Article 191. <https://doi.org/10.3390/molecules24010191>
- [43] Antifungal benzo b thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles / L. K. Kummari, M. S. Butler, E. Furlong et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 26, Iss. 20. P. 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [44] The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives / F. Macaev, Z. Ribkovskaia, S. Pogrebnoi et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 19, Iss. 22. P. 6792-6807. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.038>
- [45] Design, synthesis and in silico study of pyridine based 1,3,4-oxadiazole embedded hydrazinocarbothioamide derivatives as potent antitubercular agent / A. N. Ambhore, S. S. Kamble, S. N. Kadam et al. *Computational Biology and Chemistry*. 2019. Vol. 80. P. 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.03.002>
- [46] Synthesis of pyrazole acrylic acid based oxadiazole and amide derivatives as antimalarial and anticancer agents / G. Verma, G. Chashoo, A. Ali et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 77. P. 106-124. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.007>
- [47] Targeting malaria and leishmaniasis: Synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazole-1,3,4-oxadiazole hybrids. Part II / G. Verma, M. F. Khan, L. M. Nainwal et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 89. P. Article Unsp 102986. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102986>
- [48] Design, synthesis and evaluation of 2-(4-(substituted benzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-phenylacetamide derivatives as a new class of falcipain-2 inhibitors / R. Mahesh, S. Mundra, T. Devadoss, L. P. Kotra. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 12, Iss. 7. P. 1436-1446. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.008>
- [49] Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues / A. F. Marques, D. Esser, P. J. Rosenthal et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21, Iss. 13. P. 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [50] Novel 2H-isoquinolin-3-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors / N. Micale, R. Ettari, T. Schirmeister et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 17, Iss. 18. P. 6505-6511. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.013>
- [51] Substrate specificity studies of the cysteine peptidases falcipain-2 and falcipain-3 from *Plasmodium falciparum* and demonstration of their kininogenase activity / S. S. Cotrin, I. E. Gouvea, P. M. S. Melo et al. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2013. Vol. 187, Iss. 2. P. 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2013.01.002>
- [52] Design and synthesis of protein-protein interaction mimics as *Plasmodium falciparum* cysteine protease, falcipain-2 inhibitors / L. Rizzi, S. Sundararaman, K. Cendic et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 46, Iss. 6. P. 2083-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.061>

References

- [1] Sun, S. Y., Jia, Q., & Zhang, Z. H. (2019). Applications of amide isosteres in medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(18), 2535-2550. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.07.033>

- [2] Suaifan, G., & Mohammed, A. A. M. (2019). Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013-2018): Where are we now? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(14), 3005-3060. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.038>
- [3] Rego, Y. F., Queiroz, M. P., Brito, T. O., Carvalho, P. G., de Queiroz, V. T., de Fatima, A., & Macedo, F. (2018). A review on the development of urease inhibitors as antimicrobial agents against pathogenic bacteria. *Journal of Advanced Research*, 13, 69-100. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.003>
- [4] Chandrika, K., & Sharma, S. (2020). Promising antifungal agents: A minireview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(7), Article 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>
- [5] Nicola, A. M., Albuquerque, P., Paes, H. C., Fernandes, L., Costa, F. F., Kioshima, E. S., Abadio, A. K. R., Bocca, A. L., & Felipe, M. S. (2019). Antifungal drugs: New insights in research & development. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 21-38. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.008>
- [6] Jacob, P. J., Manju, S. L., Ethiraj, K. R., & Elias, G. (2018). Safer anti-inflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, 356-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.003>
- [7] Nanjan, M. J., Mohammed, M., Kumar, B. R. P., & Chandrasekar, M. J. N. (2018). Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic Chemistry*, 77, 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- [8] Kerru, N., Singh-Pillay, A., Awolade, P., & Singh, P. (2018). Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152, 436-488. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.061>
- [9] Gao, F., Zhang, X., Wang, T. F., & Xiao, J. Q. (2019). Quinolone hybrids and their anti-cancer activities: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165, 59-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.017>
- [10] Liang, X. X., Wu, Q., Luan, S. X., Yin, Z. Q., He, C. L., Yin, L. Z., Zou, Y. F., Yuan, Z. X., Li, L. X., Song, X., He, M., Lv, C., & Zhang, W. (2019). A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 129-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.034>
- [11] Xu, Z., Zhao, S. J., & Liu, Y. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, Article 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- [12] Campanico, A., Moreira, R., & Lopes, F. (2018). Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 525-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.020>
- [13] Sharma, V., Bhatia, P., Alam, O., Naim, M. J., Nawaz, F., Sheikh, A. A., & Jha, M. (2019). Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019). *Bioorganic Chemistry*, 89, Article Unsp 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [14] Silva, V. L. M., Elguero, J., & Silva, A. M. S. (2018). Current progress on antioxidants incorporating the pyrazole core. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 394-429. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.007>
- [15] De, S. S., Khambete, M. P., & Degani, M. S. (2019). Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(16), 1999-2007. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.054>
- [16] Karpenko, Y. V., Omelyanchik, L. O., Samura, T. A., & Omelyanchik, V. N. (2018). Syntez ta doslidzhennia zalezhnosti "struktura – hostra toksychnist" novykh hibrydiv 1,3,4-oksadiazol-2-tionu z akrydyn-9(10H)-onom [Synthesis and study of the "acute toxicity vs. structure" dependence of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, (4), 5-13. [in Ukrainian].
- [17] Zhang, J. L., Wang, X. M., Yang, J. F., Guo, L. N., Wang, X. L., Song, B., Dong, W., & Wang, W. B. (2020). Novel diosgenin derivatives containing 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole moieties as potential antitumor agents: Design, synthesis and cytotoxic evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186, Article Unsp 111897. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111897>
- [18] Sreenivasulu, R., Tej, M. B., Jadav, S. S., Sujitha, P., Kumar, C. G., & Raju, R. R. (2020). Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of 2,5-bis(indolyl)-1,3,4-oxadiazoles, Nortoposentin analogues. *Journal of Molecular Structure*, 1208, Article 127875. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127875>
- [19] Asati, V., & Bharti, S. K. (2018). Design, synthesis and molecular modeling studies of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential anti-cancer agents. *Journal of Molecular Structure*, 1154, 406-417. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.077>
- [20] Zhou, K., Liu, J. C., Xiong, X. Q., Cheng, M., Hu, X. L., Narva, S., Zhao, X. Y., Wu, Y. L., & Zhang, W. (2019). Design, synthesis of 4,5-diazafluorene derivatives and their anticancer activity via targeting telomeric DNA G-quadruplex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 484-499. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.012>
- [21] Caneschi, W., Enes, K. B., de Mendonca, C. C., Fernandes, F. D., Miguel, F. B., Martins, J. D., Le Hyaric, M., Pinho, R. R., Duarte, L. M., de Oliveira, M. A. L., Dos Santos, H. F., Lopes, M. T. P., Dittz, D., Silva, H., & Couri, M. R. C. (2019). Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165, 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.001>
- [22] Dhawan, S., Kerru, N., Awolade, P., Singh-Pillay, A., Saha, S. T., Kaur, M., Jonnalagadda, S. B., & Shing, P. (2018). Synthesis, computational studies and antiproliferative activities of coumarin-tagged 1,3,4-oxadiazole conjugates against MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(21), 5612-5623. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.10.006>
- [23] Narella, S. G., Shaik, M. G., Mohammed, A., Alvala, M., Angeli, A., & Supuran, C. T. (2019). Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 87, 765-772. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.04.004>
- [24] Taha, M., Rashid, U., Imran, S., & Ali, M. (2018). Rational design of bis-indolylmethane-oxadiazole hybrids as inhibitors of thymidine phosphorylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(12), 3654-3663. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.046>
- [25] El-Sayed, N. A., Nour, M. S., Salem, M. A., & Arafa, R. K. (2019). New oxadiazoles with selective-COX-2 and EGFR dual inhibitory activity: Design, synthesis, cytotoxicity evaluation and in silico studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, Article 111693. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111693>
- [26] Karpenko, Y. V., & Omelyanchik, L. O. (2017). Syntez heterylopo-khidnykh 2,5-dyzamishchenykh 1,3,4-oksadiazoliv [Synthesis of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 15(4), 21-32. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.917>
- [27] Desai, N. C., & Dodiya, A. M. (2014). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18(5), 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.005>
- [28] Hannoun, M. H., Hagra, M., Kotb, A., El-Attar, A., & Abulkhair, H. S. (2020). Synthesis and antibacterial evaluation of a novel library of 2-(thiazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Bioorganic Chemistry*, 94, Article 103364. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103364>
- [29] Hagra, M., Hegazy, Y. A., Elkabbany, A. H., Mohammad, H., Ghity, A., Abdelghany, T. M., Seleem, M. N., & Mayhoub, A. S. (2018). Biphenylthiazole antibiotics with an oxadiazole linker: An approach to improve physicochemical properties and oral bioavailability. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1448-1456. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.048>
- [30] Guo, Y., Xu, T., Bao, C. N., Liu, Z. Y., Fan, J. P., Yang, R. G., & Qin, S. S. (2019). Design and synthesis of new norfloxacin-1,3,4-oxadiazole hybrids as antibacterial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 136, Article Unsp 104966. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104966>
- [31] Zhu, H. H., Zeng, D., Wang, M. W., Wang, P. Y., Wu, Y. Y., Liu, L. W., & Yang, S. (2020). Integration of naturally bioactive thiazolium and 1,3,4-oxadiazole fragments in a single molecular architecture as prospective antimicrobial surrogates. *Journal of Saudi Chemical Society*, 24(1), 127-138. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.10.002>
- [32] Reddy, G. M., Garcia, J. R., Reddy, V. H., Kumari, A. K., Zyryanov, G. V., & Yuvaraja, G. (2019). An efficient and green approach: One pot, multi component, reusable catalyzed synthesis of pyranopyrazoles and investigation of biological assays. *Journal of Saudi Chemical Society*, 23(3), 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2018.07.003>

- [33] Ahadi, H., & Emami, S. (2020). Modification of 7-piperazinylquinolone antibacterials to promising anticancer lead compounds: Synthesis and in vitro studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 187, Article Unsp 111970. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111970>
- [34] Sekhar, M. M., Nagarjuna, U., Padmavathi, V., Padmaja, A., Reddy, N. V., & Vijaya, T. (2018). Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
- [35] Wang, X. B., Hu, H. R. A., Zhao, X., Chen, M., Zhang, T. T., Geng, C. W., Mei, Y. D., Lu, A. M., & Yang, C. L. (2019). Novel quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a 1,3,4-oxadiazole thioether moiety as potential bactericides and fungicides: Design, synthesis, characterization and 3D-QSAR analysis. *Journal of Saudi Chemical Society*, 23(8), 1144-1156. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.07.006>
- [36] Gonzalez-Lara, M. F., Sifuentes-Osornio, J., & Ostrosky-Zeichner, L. (2017). Drugs in Clinical Development for Fungal Infections. *Drugs*, 77(14), 1505-1518. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0805-2>
- [37] Odds, F. C., Brown, A. J. P., & Gow, N. A. R. (2003). Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*, 11(6), 272-279. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00117-3)
- [38] Hamann, A., Brust, D., & Osiewacz, H. D. (2008). Apoptosis pathways in fungal growth, development and ageing. *Trends in Microbiology*, 16(6), 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.03.003>
- [39] Qi, G. F., Zhu, F. Y., Du, P., Yang, X. F., Qiu, D. W., Yu, Z. N., Chen, J. Y., & Zhao, X. Y. (2010). Lipopeptide induces apoptosis in fungal cells by a mitochondria-dependent pathway. *Peptides*, 31(11), 1978-1986. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.08.003>
- [40] Emrick, D., Ravichandran, A., Gosai, J., Lu, S., Gordon, D. M., & Smith, L. (2013). The Antifungal Occidiofungin Triggers an Apoptotic Mechanism of Cell Death in Yeast. *Journal of Natural Products*, 76(5), 829-838. <https://doi.org/10.1021/np300678e>
- [41] Cavusoglu, B. K., Yurtta, L., & Canturk, Z. (2018). The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 255-261. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.020>
- [42] Karaburun, A. C., Cavusoglu, B. K., Cevik, U. A., Osmaniye, D., Saglik, B. N., Levent, S., Ozkay, Y., Atli, O., Koparal, A. S., & Kaplancikli, Z. A. (2019). Synthesis and Antifungal Potential of Some Novel Benzimidazole-1,3,4-Oxadiazole Compounds. *Molecules*, 24(1), Article 191. <https://doi.org/10.3390/molecules24010191>
- [43] Kummari, L. K., Butler, M. S., Furlong, E., Blundell, R., Nouwens, A., Silva, A. B., Kappler, U., Fraser, J. A., Kobe, B., Cooper, M. A., & Robertson, A. A. B. (2018). Antifungal benzo b thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(20), 5408-5419. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.004>
- [44] Macae, F., Ribkovskaia, Z., Pogrebnoi, S., Boldescu, V., Rusu, G., Shvets, N., Dimoglo, A., Geronikaki, A., & Reynolds, R. (2011). The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(22), 6792-6807. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.038>
- [45] Ambhore, A. N., Kamble, S. S., Kadam, S. N., Kamble, R. D., Hebade, M. J., Hese, S. V., Gaikwad, M. V., Meshram, R. J., Gacche, R. N., & Dawane, B. S. (2019). Design, synthesis and in silico study of pyridine based 1,3,4-oxadiazole embedded hydrazinocarbothioamide derivatives as potent anti-tubercular agent. *Computational Biology and Chemistry*, 80, 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.03.002>
- [46] Verma, G., Chashoo, G., Ali, A., Khan, M. F., Akhtar, W., Ali, I., Akhtar, M., Alam, M. M., & Shaquiquzzaman, M. (2018). Synthesis of pyrazole acrylic acid based oxadiazole and amide derivatives as antimalarial and anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*, 77, 106-124. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.007>
- [47] Verma, G., Khan, M. F., Nainwal, L. M., Ishaq, M., Akhter, M., Bakht, A., Anwer, T., Afrin, F., Islamuddin, M., Husain, I., Alam, M. M., & Shaquiquzzaman, M. (2019). Targeting malaria and leishmaniasis: Synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrazole-1,3,4-oxadiazole hybrids. Part II. *Bioorganic Chemistry*, 89, Article Unsp 102986. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102986>
- [48] Mahesh, R., Mundra, S., Devadoss, T., & Kotra, L. P. (2019). Design, synthesis and evaluation of 2-(4-(substituted benzoyl)-1,4-diazepan-1-yl)-N-phenylacetamide derivatives as a new class of falcipain-2 inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1436-1446. <https://doi.org/10.1016/j.arabjoc.2014.11.008>
- [49] Marques, A. F., Esser, D., Rosenthal, P. J., Kassack, M. U., & Lima, L. (2013). Falcipain-2 inhibition by suramin and suramin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(13), 3667-3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.047>
- [50] Micale, N., Ettari, R., Schirmeister, T., Evers, A., Gelhaus, C., Leippe, M., Zappala, M., & Grasso, S. (2009). Novel 2H-isoquinolin-3-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(18), 6505-6511. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.013>
- [51] Cotrin, S. S., Gouvea, I. E., Melo, P. M. S., Bagnaresi, P., Assis, D. M., Araujo, M. S., Juliano, M. A., Gazarini, M. L., Rosenthal, P. J., Juliano, L., & Carmona, A. K. (2013). Substrate specificity studies of the cysteine peptidases falcipain-2 and falcipain-3 from *Plasmodium falciparum* and demonstration of their kininogenase activity. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 187(2), 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2013.01.002>
- [52] Rizzi, L., Sundararaman, S., Cendic, K., Vaiana, N., Korde, R., Sinha, D., Mohammed, A., Malhotra, P., & Romeo, S. (2011). Design and synthesis of protein-protein interaction mimics as *Plasmodium falciparum* cysteine protease, falcipain-2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(6), 2083-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.061>