



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

Ю. В. Карпенко<sup>ID</sup>\*A-F, С. М. Куліш<sup>ID</sup>B, Н. А. Аль Халаф<sup>ID</sup>B

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

Гетероциклічні сполуки – дуже важлива галузь органічної хімії та завжди актуальний для вивчення аспект медичної хімії, оскільки вони містяться в різних препаратах, вітамінних і біологічно активних сполуках.

1,3,4-Оксадіазоли протягом двох десятиліть були в центрі наукового інтересу хіміків через різноманітний терапевтичний потенціал, що зумовлений передусім принципами комбінаторної хімії та широким спектром біологічної активності. У продовженні оглядової статті систематизували й узагальнили відомості фахової літератури, що стосуються хімії гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів як важливих синтетичних субстратів і попередників для біологічно орієнтованого синтезу. Гетероциклічні 1,3,4-оксадіазоли та їхні похідні широко використовують як антибактеріальні, фунгіцидні, протизапальні, антидіабетичні, протиракові, протитуберкульозні, антиоксидатні, протималярійні, знеболювальні, протисудомні, антидепресивні й анти-ВІЛ засоби. Важливо наголосити, що поєднання ядра 1,3,4-оксадіазолу з різними гетероциклічними фрагментами в низці випадків супроводжувалося виникненням синергічного ефекту.

**Мета роботи** – пошук нових видів активності, систематизація та узагальнення фахових літературних джерел щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIO DS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів.

**Висновки.** Проаналізували, узагальнили й систематизували результати дослідження біологічної активності 1,3,4-оксадіазолів, що дало змогу підтвердити їхній різнобічний фармакологічний і біологічний потенціал. Встановлено, що оксадіазольний скафолд як основний структурний компонент входить до складу різноманітних біологічно активних сполук, а отже доцільне їх вивчення як перспективної структурної матриці для конструювання лікоподібних молекул. Аналіз викладеного матеріалу підтверджує важливість і реальну перспективу біологічно орієнтованого синтезу ліків цього сегмента хімії азотовмісних гетероциклів.

**Ключові слова:** 1,3,4-оксадіазоли, антидіабетична дія, антидіуретична дія, протисудомні засоби, антипіретичні препарати, протизапальна активність, хвороба Альцгеймера.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 390–398**

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

Yu. V. Karpenko, S. M. Kulish, N. A. Al Halaf

Heterocyclic compounds make a very important branch of organic chemistry, and it has always been an interesting area of study in medical chemistry. They are present in a variety of drugs, vitamins and biologically active compounds.

Over two decades, 1,3,4-oxadiazoles have been of interest to chemists owing to their diverse therapeutic potential; the studies focus mainly on the principles of combinatorial chemistry with a broad spectrum of biological activity. In the continuation of the review article, the general literature sources that consider chemical heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as important synthetic substrates and precursors for biologically oriented synthesis, are systematized. Heterocyclic 1,3,4-oxadiazoles and their derivatives are widely used as antibacterial, fungicidal, anti-inflammatory, antidiabetic, anticancer, antitubercular, antioxidant, antimalarial, analgesic, anticonvulsant, antidepressant and anti-HIV drugs. It is important to note that the combination of 1,3,4-oxadiazole nuclei with different heterocyclic moieties in some cases had synergistic effect.

**The aim of the work** is the search for new activities, systematization and generalization of literature sources on methods of biologically oriented drug synthesis (BIO DS) based on heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles.

**Conclusions.** The article analyzes, generalizes and systematizes the data obtained from the literature that describes the results of the study of the biological activity of 1,3,4-oxadiazoles, which allowed to confirm their diverse pharmacological and biological potential. It is established that oxadiazoscaffold as the main structural component is found in various biologically active compounds which evidences the relevance of its further studies as a perspective structural matrix for construction of drug-like molecules. The analysis of the presented

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/243664>

UDC 615.2.015.4.012.1:547.793

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.3.243664](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243664)

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* 2021; 14 (3), 390–398

**Key words:** oxadiazoles, antidiabetic, antidiuretic effect, anticonvulsants, antipyretics, anti-inflammatories, Alzheimer's disease.

\*E-mail: [karpenko.y.v@gmail.com](mailto:karpenko.y.v@gmail.com)

Received: 02.09.2021 // Revised: 24.09.2021 // Accepted: 04.10.2021

material demonstrates the significance and prospectivity of biologically oriented drugs of this segment of the chemistry of nitrogen-containing heterocycles.

**Key words:** oxadiazoles, antidiabetic, antidiuretic effect, anticonvulsants, antipyretics, anti-inflammatories, Alzheimer's disease.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 390–398**

## Биологически ориентированный синтез лекарств (BIODS) на основе гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов (Часть 2)

Ю. В. Карпенко, С. Н. Кулиш, Н. А. Аль Халаф

Гетероциклические соединения – очень важная отрасль органической химии и всегда актуальный аспект медицинской химии, так как они содержатся в самых разных препаратах, витаминах и биологически активных соединениях.

1,3,4-Оксадиазолы в течение двух десятилетий были в центре интереса химиков в связи с разнообразным терапевтическим потенциалом, обусловленным в основном принципами комбинаторной химии и широким спектром биологической активности. В продолжении обзора систематизированы и обобщены данные научной литературы, касающиеся гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов как важных синтетических субстратов и предшественников для биологически ориентированного синтеза. Гетероциклические производные 1,3,4-оксадиазола широко применяют как антибактериальные, фунгицидные, противовоспалительные, антидиабетические, противораковые, противотуберкулезные, антиоксидантные, противомаларийные, обезболивающие, противосудорожные, антидепрессивные и анти-ВИЧ средства. Важно отметить, что сочетание ядра 1,3,4-оксадиазола с разными гетероциклическими фрагментами в ряде случаев сопровождалось возникновением синергического эффекта.

**Цель работы** – поиск новых видов активности, систематизация и обобщение данных научной литературы относительно методов биологически ориентированного синтеза лекарств (BIODS) на основе гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов.

**Выводы.** Проанализированы, обобщены и систематизированы результаты исследования биологической активности 1,3,4-оксадиазолов, что дало возможность подтвердить их разносторонний фармакологический и биологический потенциал. Установлено, что оксадиазольный скаффолд как основной структурный компонент входит в состав разнообразных биологически активных соединений и свидетельствует о целесообразности их изучения как перспективной структурной матрицы для конструирования лекарственных молекул. Анализ представленного материала подтверждает важность и реальную перспективу биологически ориентированного синтеза лекарств этого сегмента химии азотсодержащих гетероциклов.

**Ключевые слова:** 1,3,4-оксадиазолы, антидиабетическое действие, антидиуретическое действие, противосудорожные средства, антипиретические препараты, противовоспалительная активность, болезнь Альцгеймера.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 390–398**

Гетероциклічні сполуки – дуже важлива галузь органічної хімії та завжди актуальний для вивчення аспект медичної хімії, оскільки вони містяться в різних препаратах, вітамінах і біологічно активних сполуках (протипухлинні, протизапальні, антидепресивні, антибактеріальні, протигрибкові, протівірусні, протидіабетичні, гербіцидні та інсектицидні засоби) [1,2]. Гетероциклічні частини мають важливі властивості в синтетичних препаратах, як-от підвищена проникність, селективність, ліпофільність, полярність і розчинність, і тому вони привернули увагу в аспекті медичної хімії та розроблення ліків [3].

Оксадиазолі відомі як похідні фурану, оскільки їх отримують із фуранового кільця шляхом заміни двох метиленових груп (-CH<sub>2</sub>) двома азотетинами (-N=). Наявність атома Оксигену змушує оксадиазольні кільця діяти як сполучені дієні з низьким ароматичним характером, як 1,2,3-, 1,2,4- та 1,2,5-ізомери, крім ізомера 1,3,4-оксадиазолу, який має найвищий ступінь ароматичності серед інших ізомерів. Акцепторний ефект атомів Нітрогену знижує електронну густину на атомах Карбону, тому оксадиазолі не можуть зазнавати електрофільних заміщень в атомів Карбону, але коли до оксадиазольного кільця приєднується донорна група, електрофільна реакція стає можливою.

1,3,4-Оксадиазолі протягом двох десятиліть були в центрі інтересу хіміків через різноманітний терапевтич-

ний потенціал. Гетероциклічні 1,3,4-оксадиазолі та їхні похідні широко використовують як антибактеріальні [4–6], фунгіцидні [7,8], протизапальні [9], антидіабетичні [10,11], протиракові [12–14], протитуберкульозні [15], антиоксидантні [16,17], протималарійні [18], знеболювальні, протисудомні, антидепресивні й анти-ВІЛ [19] засоби.

Зауважимо, що поєднання ядра 1,3,4-оксадиазолу з різними гетероциклічними фрагментами в низці випадків супроводжувалося виникненням синергічного ефекту.

Цей огляд – спроба систематизації та узагальнення відомостей фахової літератури за останні роки щодо методів біологічно орієнтованого синтезу ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадиазолів, що стануть основою для створення оригінальних лікарських засобів та можливістю для їхньої хімічної модифікації.

**4. Антидіуретична активність.** Дві нові серії гібридів 1,3,4-оксадиазолбензолсульфонамідів розробили та синтезували для оцінювання їхнього потенціалу до інгібування проти різних форм карбоангідрози [20]. Автори застосували стратегію «хвостового підходу» для розроблення ароматичних сульфонамідних каркасів із карбонільним та амідним лінкером [21]. У цьому дослідженні аналізували природу різних замісників на ароматичному кільці, що містить 1,3,4-оксадиазол, для ефективності та селективності щодо однієї ізоформи hCA. У цьому

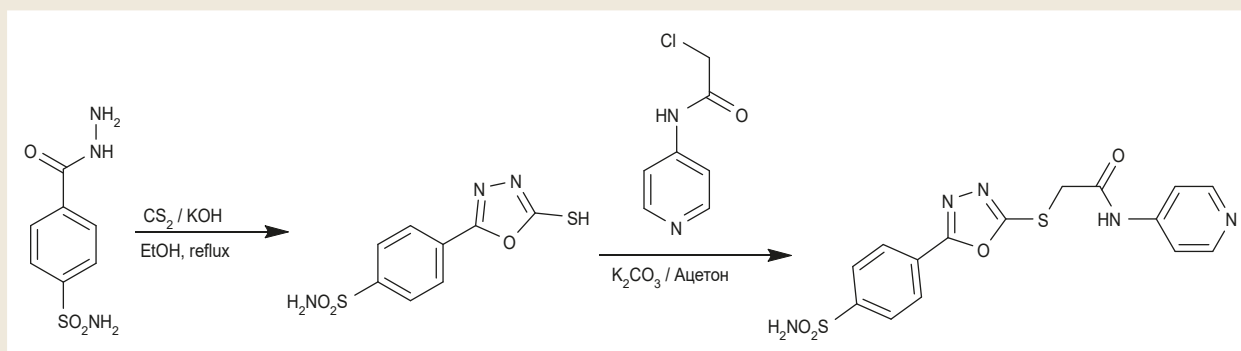


Рис. 1. Синтез нових N-(піридин-4-іл)-2-((5-(4-сульфамойлфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамідів.

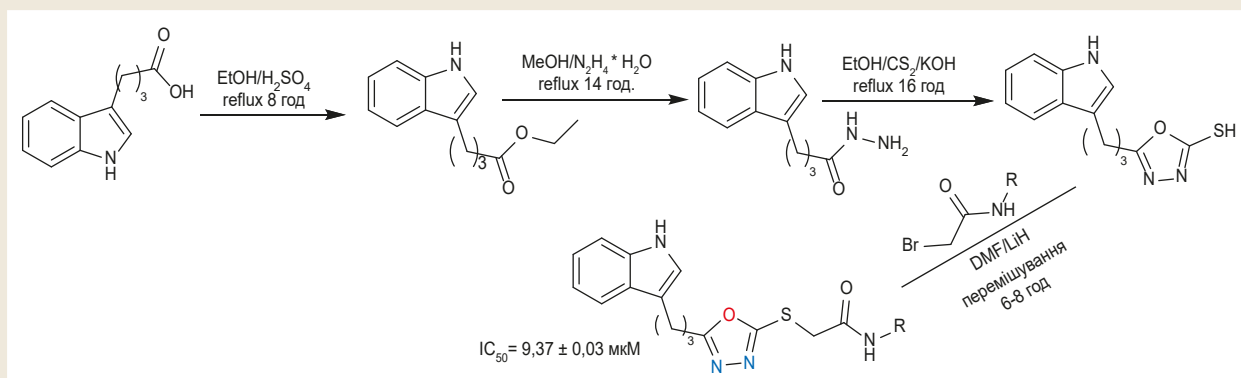


Рис. 2. Синтез нових індолілбутанової кислоти з отриманням N-заміщених похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу.

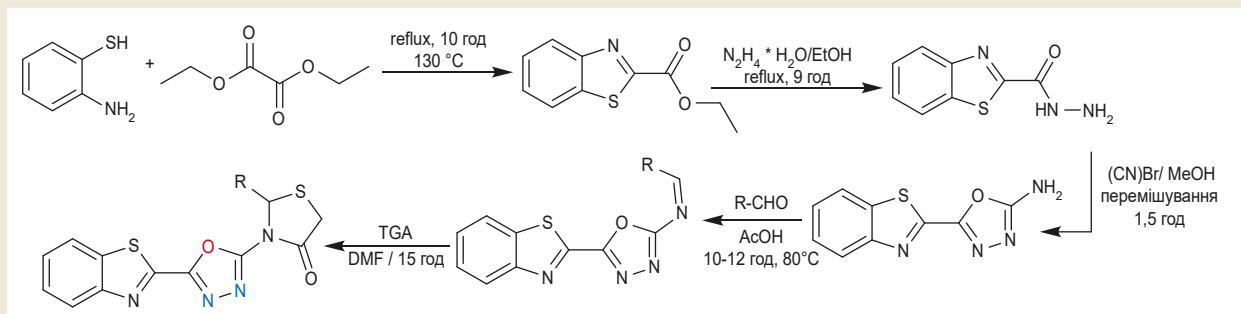


Рис. 3. Синтез нових 2-(2-((2-галогено)окси)феніл)-5-(алкілтіо)-1,3,4-оксадіазолу як потенційних протисудомних засобів.

контексті фармакологічна доцільність 1,3,4-оксадіазолу може бути цінним інструментом, який варто застосовувати для отримання нових і сильних селективних САІ, потенційно корисних для лікування різних захворювань як хіміотерапевтичних засобів (рис. 1).

**5. Антидіабетична активність.** Сучасне дослідження пакистанських учених [22] засноване на послідовному перетворенні індолілбутанової кислоти в індолілбутаногідрозид шляхом хімічних перетворень електрофільних 2-бром-N-феніл/арилацетамідів з нуклеофільними аналогами 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу, щоб отримати ряд N-заміщених похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу. Усі синтезовані молекули автори перевірили на наявність протидіабетичного потенціалу шляхом інгібування ферменту  $\alpha$ -глюкозидази, здійснили дослідження *in silico*; на підставі гемолітичної активності підтверджено їхню

низьку цитотоксичність. З цього дослідження можна зробити висновок, що ці молекули можуть бути сильними протидіабетичними засобами (рис. 2).

У пошуках потенційних протидіабетичних засобів синтезували [23] серію нових гібридних аналогів бензотіазол-1,3,4-оксадіазол-4-тіазолідинону (рис. 3). Сім обраних сполук із найкращими показниками докінту перевірили на антигіперглікемічну ефективність *in vivo* за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози у недіабетичних щурів і на моделях діабетичних щурів, індукованих стрептозотоцином. Усі сполуки спричинили відмінне або помірне зниження рівня глюкози у крові; похідні показали кращу інгібуючу активність щодо  $\alpha$ -глюкозидази навіть більше, ніж стандартна акарбоза –  $IC_{50} = 0,21 \pm 0,01$  мкМ. Отже, ці нові гібриди можуть бути потенційними кандидатами на те, щоб стати лідерами для

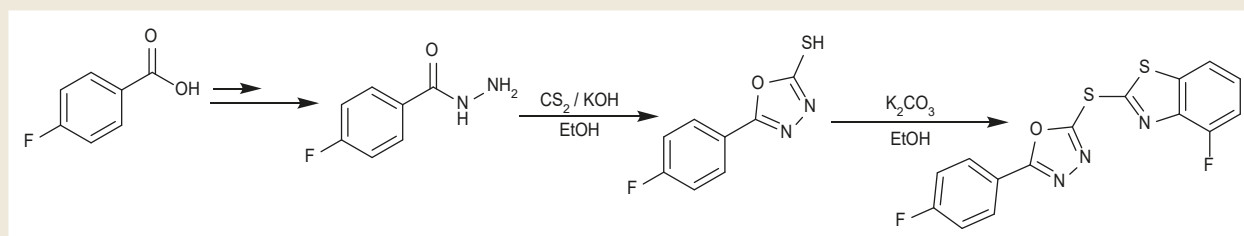


Рис. 4. Синтез нових 2-((4-флуоробензо[d]тіазол-2-іл)тіо)-5-(4-флуорофеніл)-1,3,4-оксадіазолів.

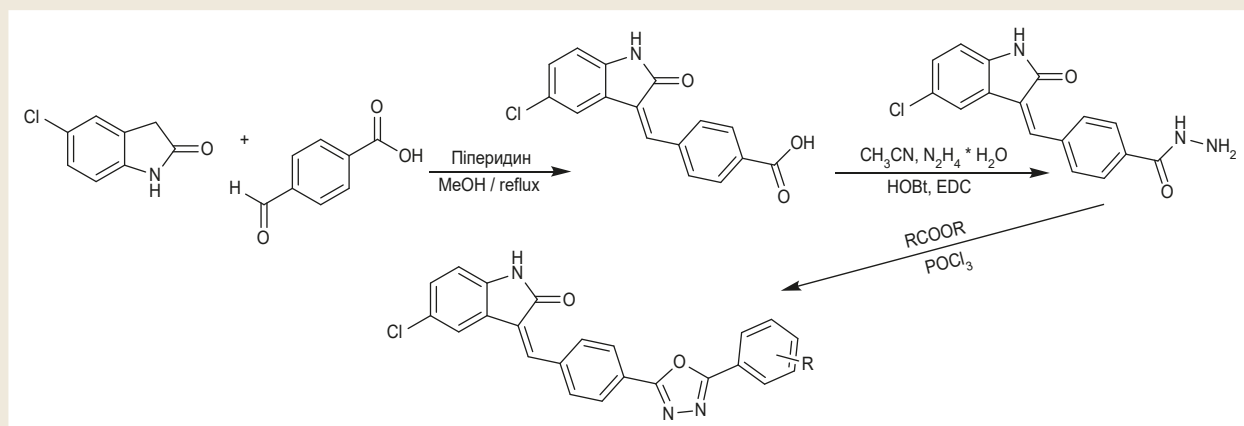


Рис. 5. Синтез нових гібридів оксоіндолу з 1,3,4-оксадіазолом.

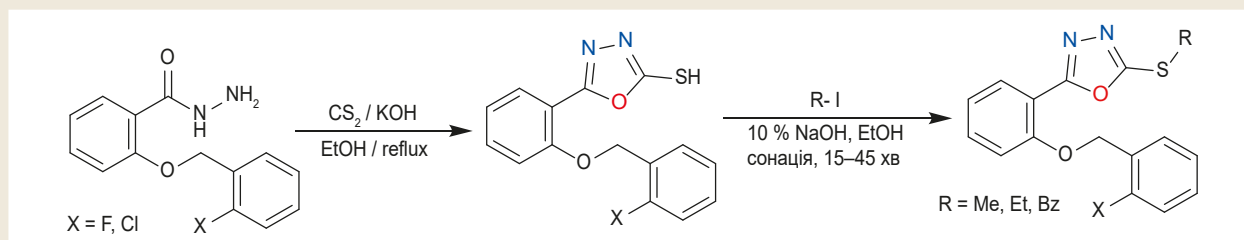


Рис. 6. Синтез нових 2-((2-(галогено)окси)феніл)-5-(алкілтіо)-1,3,4-оксадіазолу як потенційних протисудомних засобів.

розроблення нових ліків, що викликають антигіперглікемічний ефект при пероральному прийманні.

Цукровий діабет і туберкульоз – хронічні захворювання, що сильно вражають людство [24]. У світі 422 млн дорослих страждають на цукровий діабет, реєструють 2 мільйони смертей від туберкульозу. Бібліотека аналогів меркаптооксадіазолу синтезована циклізацією бензогідразиду з наступним нуклеофільним алкілюванням/арилуванням. Деякі сполуки показали кращу проти-діабетичну активність із 62 % інгібуючої дії. Експериментальні дані свідчать, що сполука-лідер – найбільш помітний нетоксичний лікарський засіб із подовженою туберкульозною та антидіабетичною активністю (рис. 4).

Інгібування  $\alpha$ -глюкозидази – ефективна стратегія для контролю гіперглікемії в пацієнтів із цукровим діабетом [25]. Інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази також використовують як засоби проти ожиріння та противірусні препарати. Беручи до уваги більшу важливість інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидази у цьому дослідженні, автори представили синтез гібридних аналогів оксадіазолів на основі оксоіндолу. Усі

сполуки – потужні інгібітори ферменту зі значеннями  $IC_{50}$  у діапазоні від  $1,25 \pm 0,05$  до  $268,36 \pm 4,22$  мкМ (рис. 5).

**6. Протисудомна активність.** Afshin Z. et al. [26] синтезували похідні 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів із метильними, етильними та бензильними радикалами з вираженою протисудомною активністю (рис. 6).

Синтезовані сполуки дослідили для оцінювання як протисудомних засобів за допомогою якісних аналізів із використанням тестів MES (максимальним електрошоком) і PTZ (пентилентетразолом). Перший аналіз передбачає індукцію судом електричним шляхом, у рамках другого індукція судом здійснюється хімічним шляхом. Сполука, що має фтор-замісник в ортоположенні бензілоксигрупи, показала найкращу протисудомну активність у моделях PTZ і MES.

Індійські вчені [27] запропонували шлях синтезу гібридів 1,3,4-оксадіазолу з піперидином (рис. 7). З-поміж них три сполуки показали значущу протисудомну активність, спричинену пентилентетразолом (scPTZ). У мишей, що попередньо отримали досліджені сполуки, не спостері-

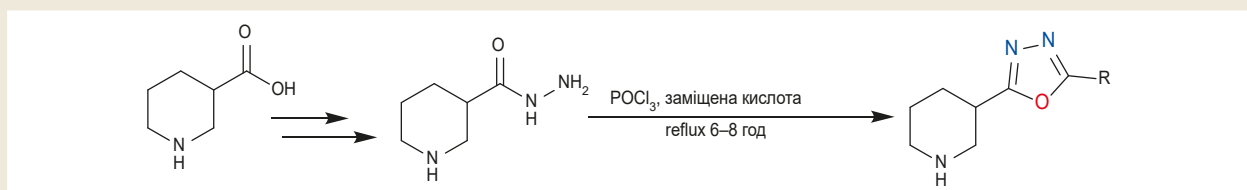


Рис. 7. Синтез нових 2-R-5-(піперидин-3-іл)-1,3,4-оксадіазол.

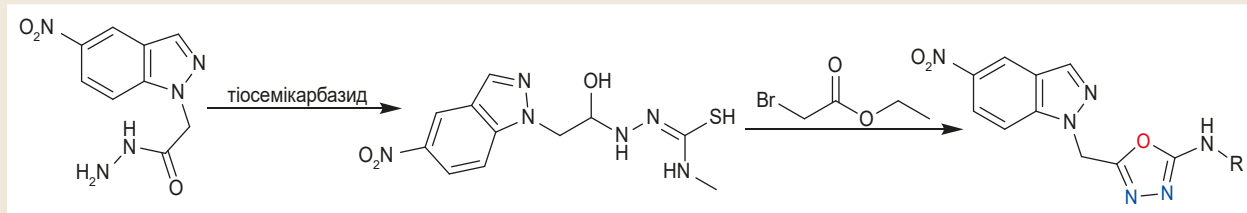


Рис. 8. Синтез нових антипіретичних засобів, похідних індазолу.

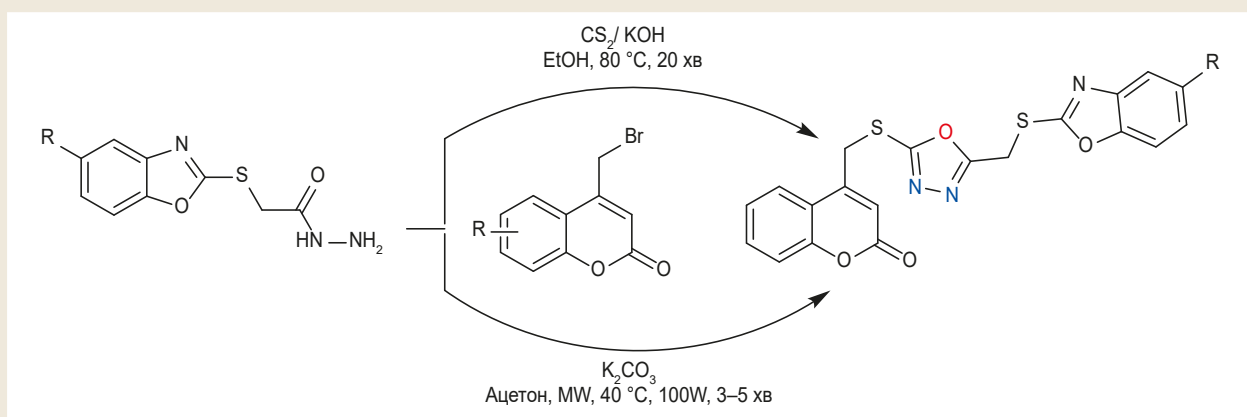


Рис. 9. «Зелений» синтез нових 4-(((5-(((5-метилбензо[d]оксазол-2-іл)тіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)метил)-2H-хромен-2-онів.

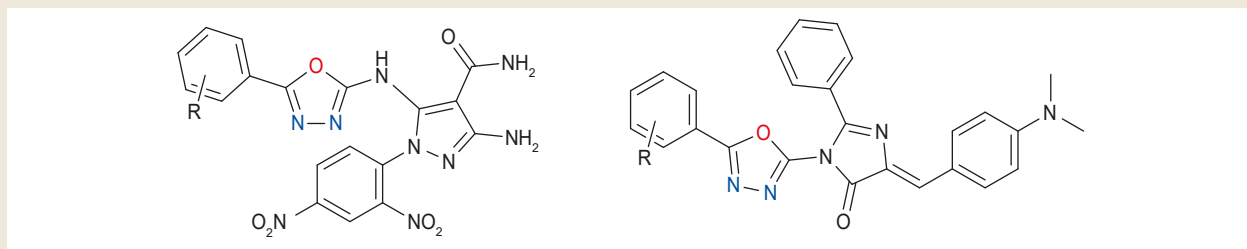


Рис. 10. Протипаразитарні засоби похідні 1,3,4-оксадіазолу.

гали порушення координації рухів. Похідні також мали виражену антидепресивну активність, позбавлену серотонінергічної аугментації, що оцінювали за допомогою тесту плавання.

**7. Антипіретична активність.** Shepeta C. et al. [28] синтезували серію з 2-(5'-нітроіндазол-1'-метил)-5-(бромофеніламіно)-1,3,4-оксадіазолів. Усі сполуки характеризувалися сильною жарознижувальною дією, що подібна до ацетилсаліцилової кислоти (рис. 8).

Індійські вчені [29] показали «зелену» процедуру синтезу нових 4-(((5-(((5-метилбензо[d]оксазол-2-іл)тіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)метил)-2H-хромен-2-онів. Аналіз синтезованих сполук показав, що вони мають

ідентичні конформації до надзвичайно селективного інгібітора ЦОГ-2. Під час біологічних досліджень з'ясували, що сполуки – найбільш ефективні та селективні ЦОГ-2 інгібітори (на відміну від мефенамінової кислоти). Зауважимо: сполуки, що були активними до інгібітора ЦОГ-2, також були активними як антиоксиданти (рис. 9).

**8. Протипаразитарні засоби.** Patel K. et al. [30] описали синтез та антигельмінтну активність серії 1,3,4-оксадіазолів (рис. 10). Біологічне оцінювання здійснили проти дощових черв'яків (*Perituma posthuma*) у сольовому розчині з використанням альбендазолу як референтного препарату. Час паралічу та смерті визначали як час, необхідний для того, щоб дощові черв'яки стали нерухомими

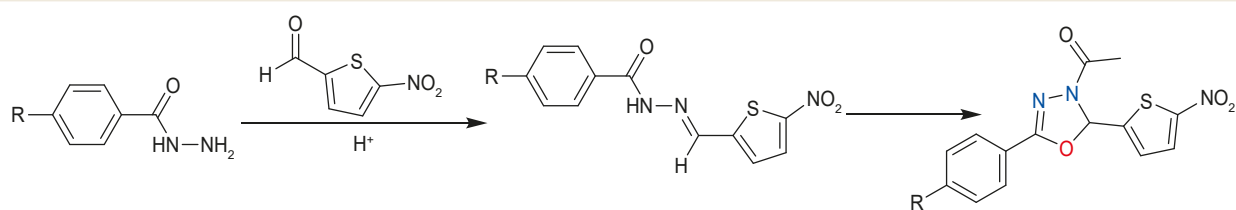


Рис. 11. Синтез протипаразитарних засобів у ряду 1-(2-(5-нітротіофен-2-іл)-5-(4R-феніл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)етан-1-онів.

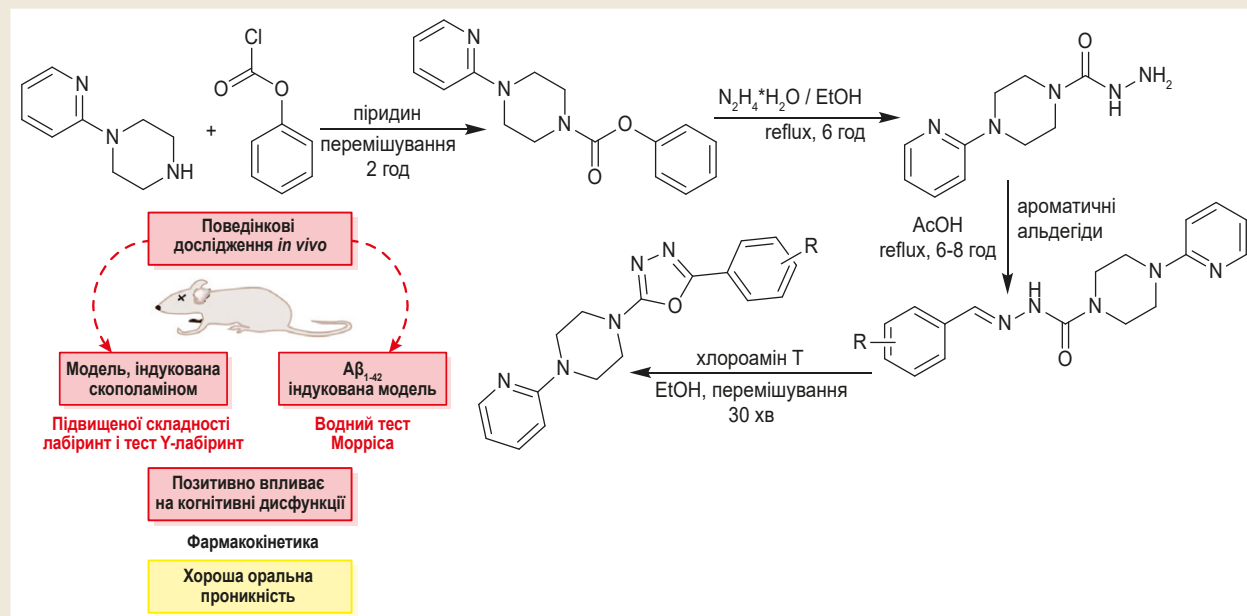


Рис. 12. Синтез молекулярних гібридів 2-піридилпіперазину та 5-феніл-1,3,4-оксадіазолів як потенційних багатофункціональних засобів для лікування хвороби Альцгеймера.

та були інертними до зовнішніх подразників. Сполуки показали більший час паралічу порівняно з тим, що зареєстрований для стандартного препарату.

Бразильські вчені [31] виявили: нітрогеновмісні гетероциклічні молекули, що містять фармакофор 1,3,4-оксадіазолу, активні проти трипаносоматидів (*T. cruzi*) (рис. 11). Антитрипаносому активність визначали щодо епімастиготних форм *T. cruzi* (штам Y) разом із референтним препаратом бензнідазолом. Значення IC<sub>50</sub> показали, що всі молекули – сильні інгібітори. Найсильніше похідне мало значення IC<sub>50</sub> = 7,91 мкмоль/л проти *T. cruzi*, що істотно перевершувало референс-препарат.

**9. Лікування хвороби Альцгеймера.** Природа хвороби Альцгеймера спонукає дослідників розробляти багатофункціональні засоби. Індійські вчені [32] синтезували молекулярні гібриди 2-піридилпіперазину з 5-феніл-1,3,4-оксадіазолами (рис. 12). Біологічна активність синтезованих сполук свідчить про істотний і збалансований інгібуючий потенціал щодо цільових ферментів. Показали також витіснення пропідій йодиду з периферичного аніонного сайту (PAS) hAChE, чудову проникність гематоенцефалічного бар'єра в паралельному аналізі проникнення штучної мембрани (PAMPA) та нейропротекторну здатність проти нейробластоми клітин

SH-SY5Y лінії. Ба більше, поведінкові дослідження *in vivo*, що виконані в лабіринтах для щурів, показали покращення навчання та пам'яті при когнітивних дисфункціях, індукованих скополаміном. Дослідження *ex vivo* показали зниження активності AChE та антиоксидантного потенціалу сполуки з можливістю перорального всмоктування, що підтверджено фармакокінетичними дослідженнями.

## Висновки

1. Проаналізували, узагальнили й систематизували відомості про результати дослідження біологічної активності 1,3,4-оксадіазолів, що дало змогу підтвердити їхній різнобічний фармакологічний і біологічний потенціал.

2. Встановлено, що оксадіазольний скарфолд як основний структурний компонент входить до складу різноманітних біологічно активних сполук, а отже доцільне їх вивчення як перспективної структурної матриці для конструювання лікоподібних молекул.

3. Аналіз викладеного матеріалу підтверджує 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)

Куліш С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0545-993X](https://orcid.org/0000-0003-0545-993X)

Аль Халаф Н. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2915-6055](https://orcid.org/0000-0002-2915-6055)

**Information about authors:**

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

Kulish S. M., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Al Halaf N. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

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

Кулиш С. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Аль Халаф Н. А., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Список літератури**

- [1] Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2. С. 302-314. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207211>
- [2] Sun S., Jia Q., Zhang Z. 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>
- [3] Meanwell N. A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *Journal of medicinal chemistry*. 2011. Vol. 54, Iss. 8. P. 2529-2591. <https://doi.org/10.1021/jm1013693>
- [4] Suaifan, G., Mohammed, A. 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>
- [5] 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>
- [6] 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. Омеляничик, Т. О. Самура, В. М. Омеляничик. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2018. No. 4. С. 5-13.
- [7] Mani Chandrika K., Sharma S. Promising antifungal agents: A minireview. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2020. Vol. 28, Iss. 7. P. 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>
- [8] 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>
- [9] Safer anti-inflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach / J. J. P. S. L. Manju, K. R. Ethiraj, G. Elias. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2018. Vol. 121. P. 356-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.003>
- [10] Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review / M. J. Nanjan, M. Mohammed, B. R. Prashantha Kumar, M. Chandrasekar. *Bioorganic chemistry*. 2018. Vol. 77. P. 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- [11] 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>
- [12] Quinolone hybrids and their anti-cancer activities: An overview / F. Gao, X. Zhang, T. Wang, J. Xiao. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 165. P. 59-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.017>
- [13] A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade / X. Liang, Q. Wu, S. Luan et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 171. P. 129-168. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.034>
- [14] 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. 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- [15] Campaniço 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>
- [16] 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. 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [17] Silva V., Elguero J., Silva A. 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>
- [18] 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>
- [19] Synthesis of some new biologically active N-substituted-2''-[(phenylsulfonyl)piperidin-1-yl]amino]acetamide derivatives / H. Khalid, A. U. Rehman, M. A. Abbasi et al. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2014. Vol. 27, Iss. 3. P. 517-524.
- [20] Vaidya A., Pathak D., Shah K. 1,3,4-oxadiazole and its derivatives: A review on recent progress in anticancer activities. *Chemical biology & drug design*. 2021. Vol. 97, Iss. 3. P. 572-591. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13795>
- [21] Synthesis, antimicrobial and anti-HIV activity of some novel benzenesulfonamides bearing 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole moiety / R. Iqbal, M. Zareef, S. Ahmed et al. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 2006. Vol. 53, Iss. 3. P. 689-696. <https://doi.org/10.1002/jccs.200600091>
- [22] New indole based hybrid oxadiazole scaffolds with N-substituted acetamides: As potent anti-diabetic agents / M. Nazir, M. A. Abbasi, Aziz-Ur-Rehman et al. *Bioorganic chemistry*. 2018. Vol. 81. P. 253-263. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.010>
- [23] Novel hybrids of benzothiazole-1,3,4-oxadiazole-4-thiazolidinone: Synthesis, in silico ADME study, molecular docking and in vivo anti-diabetic assessment / R. Bhutani, D. P. Pathak, G. Kapoor et al. *Bioorganic chemistry*. 2019. Vol. 83. P. 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.025>
- [24] Design, synthesis and SAR evaluation of mercaptooxadiazole analogs as anti-tubercular, anti-diabetic and anti-bacterial agents / S. V. Mamatha, M. Bhat, H. K. Kumara et al. *Chemical Data Collections*. 2020. Vol. 26. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100343>
- [25] Oxindole based oxadiazole hybrid analogs: Novel α-glucosidase inhibitors / M. Taha, S. Imran, F. Rahim et al. *Bioorganic chemistry*. 2018. Vol. 76. P. 273-280. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.001>
- [26] Design and synthesis of new 2-substituted-5-[2-(2-halobenzyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles as anticonvulsant agents / A. Zarghi, Z. Hajimahi, S. Mohebbi et al. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2008. Vol. 56, Iss. 4. P. 509-512. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.509>
- [27] Synthesis and pharmacological evaluation of 3-[5-(aryl-[1,3,4]oxadiazole-2-yl)]piperidine derivatives as anticonvulsant and antidepressant agents / R. B. Singh, N. Das, G. K. Singh et al. *Arabian*

- Journal of Chemistry*. 2020. Vol. 13, Iss. 5. P. 5299-5311. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.03.009>
- [28] Enhanced antipyretic activity of new 2, 5-substituted 1, 3, 4-oxadiazoles encapsulated in alginate/gelatin particulated systems / C. Cheptea, V. Şunel, M. Holban et al. *Cellulose Chemistry and Technology*. 2012. Vol. 46, No. 1-2. P. 19-25.
- [29] Green synthesis of therapeutically active 1,3,4-oxadiazoles as antioxidants, selective COX-2 inhibitors and their in silico studies / A. R. Nesaragi, R. R. Kamble, S. Dixit et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2021. Vol. 43. P. 128112. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128112>
- [30] Pitasse-Santos P., Sueth-Santiago V., Lima M. E. F. 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles as scaffolds in the development of antiparasitic agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2018. Vol. 29, Iss. 3. P. 435-456. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170208>
- [31] Synthesis, molecular modeling and preliminary biological evaluation of a set of 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole as potential antibacterial, anti-Trypanosoma cruzi and antifungal agents / M. Ishii, S. D. Jorge, A. A. de Oliveira et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2011. Vol. 19, Iss. 21. P. 6292-6301. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.009>
- [32] Design and development of molecular hybrids of 2-pyridylpiperazine and 5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles as potential multifunctional agents to treat Alzheimer's disease / A. Tripathi, P. K. Choubey, P. Sharma et al. *European journal of medicinal chemistry*, 2019183, 111707. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111707>
- ### References
- [1] Karpenko, Yu. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2020). Biologichno orientovanyi syntez likiv (BIODS) na osnovi heterilpokhidnykh 2,5 dyzamidshchenykh 1,3,4-oksadiazoliv (Chastyna 1) [Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterilpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 302-314. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207211>
- [2] Sun, S., Jia, Q., & Zhang, Z. (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>
- [3] Meanwell N. A. (2011). Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *Journal of medicinal chemistry*, 54(8), 2529-2591. <https://doi.org/10.1021/jm1013693>
- [4] Suaifan, G., & Mohammed, A. (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>
- [5] Rego, Y. F., Queiroz, M. P., Brito, T. O., Carvalho, P. G., de Queiroz, V. T., de Fátima, Á., & Macedo, F., Jr (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>
- [6] 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-ionu 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].
- [7] Mani Chandrika, K., & Sharma, S. (2020). Promising antifungal agents: A minireview. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 28(7), 115398. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115398>
- [8] Nicola, A. M., Albuquerque, P., Paes, H. C., Fernandes, L., Costa, F. F., Kioshima, E. S., Abadio, A., 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>
- [9] P, J. 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>
- [10] Nanjan, M. J., Mohammed, M., Prashantha Kumar, B. R., & Chandrasekar, M. (2018). Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic chemistry*, 77, 548-567. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.009>
- [11] 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>
- [12] Gao, F., Zhang, X., Wang, T., & Xiao, J. (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>
- [13] Liang, X., Wu, Q., Luan, S., Yin, Z., He, C., Yin, L., Zou, Y., Yuan, Z., Li, L., 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>
- [14] 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, 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- [15] Campaniço, 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>
- [16] Sharma, V., Bhatia, P., Alam, O., Javed Naim, M., Nawaz, F., Ahmad Sheikh, 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, 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [17] Silva, V., Elguero, J., & Silva, A. (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>
- [18] 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>
- [19] Khalid, H., Rehman, A. U., Abbasi, M. A., Siddiqui, S. Z., Malik, A., Ashraf, M., Ahmad, I., & Ejaz, S. A. (2014). Synthesis of some new biologically active N-substituted-2'-[(phenylsulfonyl)(piperidin-1-yl)amino]acetamide derivatives. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 27(3), 517-524.
- [20] Vaidya, A., Pathak, D., & Shah, K. (2021). 1,3,4-oxadiazole and its derivatives: A review on recent progress in anticancer activities. *Chemical biology & drug design*, 97(3), 572-591. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13795>
- [21] Iqbal, R., Zareef, M., Ahmed, S., Zaidi, J. H., Arfan, M., Shafique, M., & Al-Masoudi, N. A. (2006). Synthesis, antimicrobial and anti-HIV activity of some novel benzenesulfonamides bearing 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole moiety. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 53(3), 689-696. <https://doi.org/10.1002/jccs.200600091>
- [22] Nazir, M., Abbasi, M. A., Aziz-Ur-Rehman, Siddiqui, S. Z., Khan, K. M., Kanwal, Salar, U., Shahid, M., Ashraf, M., Arif Lodhi, M., & Ali Khan, F. (2018). New indole based hybrid oxadiazole scaffolds with N-substituted acetamides: As potent anti-diabetic agents. *Bioorganic chemistry*, 81, 253-263. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.010>
- [23] Bhutani, R., Pathak, D. P., Kapoor, G., Husain, A., & Iqbal, M. A. (2019). Novel hybrids of benzothiazole-1,3,4-oxadiazole-4-thiazolidinone: Synthesis, in silico ADME study, molecular docking and in vivo anti-diabetic assessment. *Bioorganic chemistry*, 83, 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.025>
- [24] Mamatha, S. V., Bhat, M., Kumara, H. K., Channe Gowda, D., Tirukoti, M., & Meenakshi, S. K. (2020). Design, synthesis and SAR evaluation of mercaptooxadiazole analogs as anti-tubercular, anti-diabetic and anti-bacterial agents. *Chemical Data Collections*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100343>
- [25] Taha, M., Imran, S., Rahim, F., Wadood, A., & Khan, K. M. (2018). Oxindole based oxadiazole hybrid analogs: Novel α-glucosidase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 76, 273-280. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.001>
- [26] Zarghi, A., Hajimahdi, Z., Mohebbi, S., Rashidi, H., Mozaffari, S., Sarraf, S., Faizi, M., Tabatabaee, S. A., & Shafiee, A. (2008). Design and synthesis of new 2-substituted-5-[2-(2-halobenzoyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles as anticonvulsant agents. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 56(4), 509-512. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.509>
- [27] Singh, R. B., Das, N., Singh, G. K., Singh, S. K., & Zaman, K. (2020). Synthesis and pharmacological evaluation of 3-[5-(aryl)-[1,3,4]oxadiazole-2-yl]-piperidine derivatives as anticonvulsant and antidepressant agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(5), 5299-5311. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.03.009>



- [28] Cheptea, C., Şunel, V., Holban, M., Desbrières, J., Popa, M., & Lionte, C. (2012). Enhanced antipyretic activity of new 2, 5-substituted 1, 3, 4-oxadiazoles encapsulated in alginate/gelatin particulated systems. *Cellulose Chemistry and Technology*, 46(1-2), 19-25.
- [29] Nesaragi, A. R., Kamble, R. R., Dixit, S., Kodasi, B., Hoolageri, S. R., Bayannavar, P. K., Dasappa, J. P., Vootla, S., Joshi, S. D., & Kumbhar, V. M. (2021). Green synthesis of therapeutically active 1,3,4-oxadiazoles as antioxidants, selective COX-2 inhibitors and their in silico studies. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 43, 128112. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128112>
- [30] Pitasse-Santos, P., Sueth-Santiago, V., & Lima, M. E. F. (2018). 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles as scaffolds in the development of antiparasitic agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 29(3), 435-456. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20170208>
- [31] Ishii, M., Jorge, S. D., de Oliveira, A. A., Palace-Berl, F., Sonehara, I. Y., Pasqualoto, K. F., & Tavares, L. C. (2011). Synthesis, molecular modeling and preliminary biological evaluation of a set of 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole as potential antibacterial, anti-*Trypanosoma cruzi* and antifungal agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(21), 6292-6301. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.009>
- [32] Tripathi, A., Choubey, P. K., Sharma, P., Seth, A., Tripathi, P. N., Tripathi, M. K., Prajapati, S. K., Krishnamurthy, S., & Shrivastava, S. K. (2019). Design and development of molecular hybrids of 2-pyridylpiperazine and 5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles as potential multifunctional agents to treat Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, 183, 111707. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111707>