

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ТІА(ОКСА)ДІАЗОЛІВ (ОГЛЯД)**Ключові слова:** 1,3,4-тіадіазоли, 1,3,4-оксадіазоли, біологічна активністьМ. І. LELYUKH (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)*Danylo Halytsky Lviv National Medical University***BIOLOGICAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED ON FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 1,3,4-THIA(OXA) DIAZOLES (A REVIEW)****Key words:** 1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, biological activity

1,3,4-Тіадіазольний та оксадіазольний гетероцикли є відомими фармакофорними фрагментами, що мають широкі можливості в плані хімічної модифікації та встановлений різносторонній фармакологічний потенціал, включаючи протипухлинну [1, 2], антибактеріальну [3, 4], протитуберкульозну [5, 6], антивірусну [7, 8], анестезуючу [9], антиалергічну [10], протизапальну та анагетичну [11, 12] дію тощо.

Серед цього класу сполук ідентифіковані інгібітори теломерази [13], гістондеацетилази HDAC [14] та кіназ сімейства FAK (*focal adhesion kinase*) [15] як потенційні протипухлинні засоби, індуктори мітохондріально-опосередкованого апоптозу [16], а також інгібітори низки інших фізіологічно важливих ферментів та білків: α -глюкозидази [17], катепсину К [18], кінази глікогенсинтази GSK-3 β (*glycogen synthase kinase-3 β*) [19], пірофосфатази та фосфодіестерази NPP1 (*nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1*) [20], тирозинази [21], уреази [22] тощо.

Важливо відзначити, що поєднання ядра 1,3,4-тіадіазолу або 1,3,4-оксадіазолу з різними гетероциклічними фрагментами в ряді випадків супроводжувалось виникненням синергічного ефекту [23–26]. Крім того, тіадіазольний цикл вважають біоізостером піримідину та оксадіазолу, що пояснює його суттєвий терапевтичний потенціал. У свою чергу, 1,3,4-оксадіазольний гетероцикл вважається біоізостерним фрагментом до карбоксильної, амідної та естерної груп, які значною мірою сприяють посиленню фармакологічної активності, беручи участь в утворенні водневих зв'язків з рецепторами [27].

Метою роботи був аналіз даних літератури щодо біологічної активності неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів як перспективних об'єктів для сучасної біоорганічної та медичної хімії.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували інформаційні наукові джерела щодо біологічної активності тіа(окса)діазольних гетероциклічних сполук. У роботі використано методи інформаційного пошуку, системного та контентаналізу, а також узагальнення результатів.

Результати дослідження та обговорення

Із метою пошуку потенційних протизапальних агентів синтезовано групу нових 1,3,4-оксадіазолів із 1,3-діарилпіразольними фрагментами, які за результатами *in vitro* досліджень продемонстрували групову селективність до циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) порівняно з ізоформою ЦОГ-1. Це свідчить як про їх ефективність, так і про безпеку, оскільки, як відомо, ЦОГ-1 являється конститутивною, тобто наявною в організмі людини в нормальному стані і виконує ряд фізіологічно важливих функцій. Натомість ЦОГ-2 є індукцибельною формою і починає функціонувати при певних патологічних станах, таких як біль, запальний процес та ін. Селективне інгібування ЦОГ-2 розглядається як один із основних механізмів протизапальної

дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). В той час як інгібування ЦОГ-1 неселективними інгібіторами є причиною виникнення низки побічних ефектів, властивих НПЗЗ.

Серед 1,3-діарилпіразолзаміщених 1,3,4-оксадіазолів ідентифіковано 2-[3-(4-нітрофеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл]-5-феніл-1,3,4-оксадіазол **I a** та його 5-піридилзаміщений аналог **I b** (рис. 1), для яких отримані значення $IC_{50} = 0,31$ та $0,5 \mu M$, відповідно, та індексів селективності $SI > 200$ (відношення IC_{50} ЦОГ-1 / IC_{50} ЦОГ-2) є співставимі з аналогічними показниками препарату порівняння целекоксибу ($IC_{50} = 0,28 \mu M$, $SI > 357$). Встановлено, що оптимальним для прояву ЦОГ-2-інгібуючого ефекту є наявність електроноакцепторного замісника в фенільному ядрі в положенні 3 піразолу. Для обох сполук вивчали протизапальну активність *in vivo* на моделі карагенінового набряку лап у щурів. Отримані значення ефективної концентрації $ED_{50} = 74,3$ мг/кг (**I a**) та $72,6$ мг/кг (**I b**) порівняно з целекоксибом ($ED_{50} = 81,7$ мг/кг) та диклофенаком ($ED_{50} = 110,4$ мг/кг) свідчать про значний фармакологічний потенціал піразол-оксадіазолів як селективних ЦОГ-2 інгібіторів [28].

Скринінг протизапальної активності групи 2-[(2-феніламіно)бензоїл]-5-арил-1,3,4-оксадіазолів дав змогу виділити дві ефективні сполуки **II a** та **II b** (рис. 1), для яких відсоток пригнічення запальної реакції в концентрації 100 мг/кг маси тіла у щурів становить 68,36% та 63,26% відповідно. Обчислені в результаті проведеного молекулярного докінгу значення скорингових функцій показали, що за афінною здатністю до ЦОГ-2 сполуки **II a-b** переважають еталонний препарат диклофенак натрію, проте поступаються відомому ліганду SC-558 (селективний інгібітор ЦОГ-2) [29].

Встановлено, що модифікація карбоксильної групи в молекулах β -ароїлпропіонатних кислот шляхом циклізації з утворенням 1,3,4-оксадіазольного циклу є сприятливим напрямом пошуку нових протизапальних агентів із низькими ульцерогенними параметрами [30]. Так, серед похідних 1,3,4-оксадіазолу з β -(бензоїл)етильним фрагментом виявлено сполуки 1-(4-бромофеніл)-3-[5-(4-хлорофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]пропан-1-он (**III a**) та 1-(4-бромофеніл)-3-[5-(3,4-диметоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]пропан-1-он (**III b**) (рис. 1), які за перорального введення в дозі 20 мг/кг пригнічували карагеніновий набряк лап у щурів на 59,5% та 61,9% відповідно. Вивчення ульцерогенної активності досліджуваних сполук проводили на щурах у дозуванні 60 мг/кг. Отримані значення SI (*severity index*) становили 0,75 (**III a**) та 0,83 (**III b**) і трактуються як показник тяжкості ушкодження слизової оболонки шлунка порівняно з контролем. Ці показники є нижчими, ніж для вихідної β -(4-бромобензоїл)-пропіонатної кислоти ($SI = 1,17$) та еталонного препарату індометацину ($SI = 2,67$), що свідчить про невисоку токсичність досліджуваних сполук **III a** та **III b**.

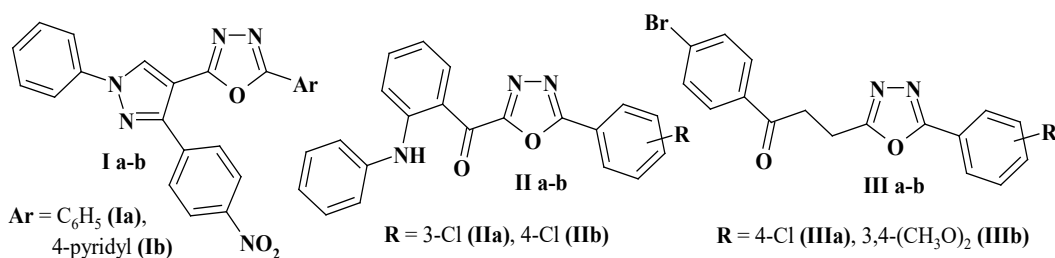


Рис. 1. Дизаміщені 1,3,4-оксадіазоли, що мають протизапальну дію

Для ряду 1,3,4-оксадіазолів вивчали протимікробну активність на штаммах грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів (*S. aureus*, *E. Coli* та *P. aeruginosa*) і протигрибковий ефекту щодо *C. albicans*, *C. krusei* та *C. parapsilosis*. Серед досліджуваних сполук ідентифіковано 2-аміно-5-(2-нафтилоксиметил)-1,3,4-оксадіазол **IV** та 5-(2-нафтилоксиметил)-3H-1,3,4-оксадіазол-2-он **V** (рис. 2), які виявили співмірний із флюконазолом фунгіцидний ефект (MIC = 32 µg/ml) на штамі *C. krusei* [31].

На основі 3D QSAR аналізу з використанням методу kNN-MFA (*k-Nearest Neighbor Molecular Field Analysis*) розраховано оптимальні структури та здійснено синтез ряду 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів як потенційних антибактеріальних засобів. Для зазначених сполук досліджували інгібування росту відносно *Echerichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*, за результатами якого 2-(2-ацетоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-тіол **VI** та 2-феніл-5-(3-піридил)-1,3,4-оксадіазол **VII** (рис. 2) виявили найкращу активність зі значеннями зон затримки росту в діапазоні 24–26 мм (для порівняння у ципрофлоксацину – 26 мм, 30 мм та 29 мм відповідно) [32].

У результаті вивчення антимікобактеріальної активності виявлено похідне 5-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з діоксолановим фрагментом **VIII** (рис. 2), яке на 82% зумовлює інгібування росту мікроорганізмів штаму *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv в концентрації 6,25 мкг/мл [33].

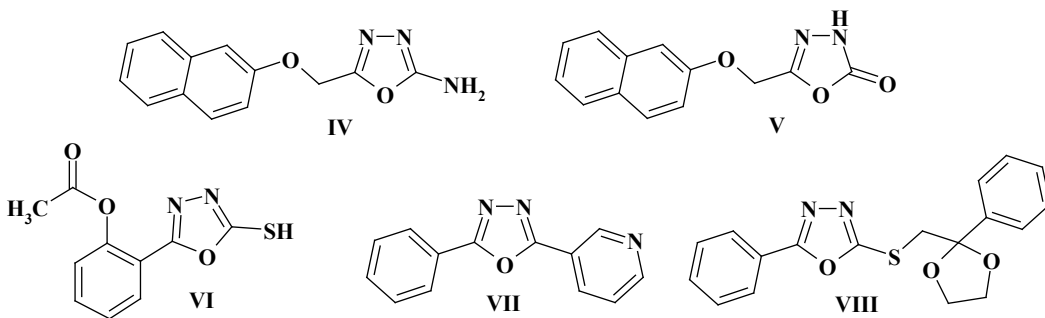


Рис. 2. Похідні 1,3,4-оксадіазолу як потенційні антимікробні агенти

Аналіз антимікробної активності похідних 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазолу з дифенілсульфоновим фрагментом **IX a–b** (рис. 3) дав змогу встановити високу ефективність зазначених сполук до грам-позитивних бактерій штаму *Bacillus cereus* (MIC = 16 µg/ml) на фоні незначного протигрибкового ефекту відносно *C. albicans* та *C. parapsilosis* (MIC = 64 µg/ml) [34]. Серед 1,3,4-тіадіазолів із 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідиновим фрагментом виявлено сполуки **X a–d** (рис. 3), що мають виразний фунгіцидний ефект відносно *C. beticola* (**X b**, відсоток інгібування = 78 ± 4%), *P. piricola* (відсотки інгібування становлять 78 ± 4% (**X a**), 73 ± 3% (**X c**) та 86 ± 2% (**X d**)) та *R. solani* (відсотки інгібування дорівнюють 80 ± 3% (**X a**), 89 ± 2% (**X b**), 83 ± 4% (**X c**), та 79 ± 5% (**X d**)) в концентрації 50 ppm (*part per million* = мг/л). У результаті дослідження антимікробної активності зазначених сполук встановлено значну чутливість до них грам-негативних мікроорганізмів *E. coli* (**X d**, MIC = 3,13 µg/ml) та *P. fluorescens* (**X a**, MIC = 1,56 µg/ml) на рівні канаміцину [35]. Для 5-(2,5-диметоксифеніл)-1,3,4-тіадіазолів проводили вивчення антимікобактеріальної активності *in vitro* на штамі *Mycobacterium smegmatis* MC-155, що дало змогу виявити дві активні сполуки – **XI** та **XII** (рис. 3) із показниками ефективних концентрацій MIC = 65,74 µM (сполука **XI**) та 40,86 µM (сполука **XII**) [36].

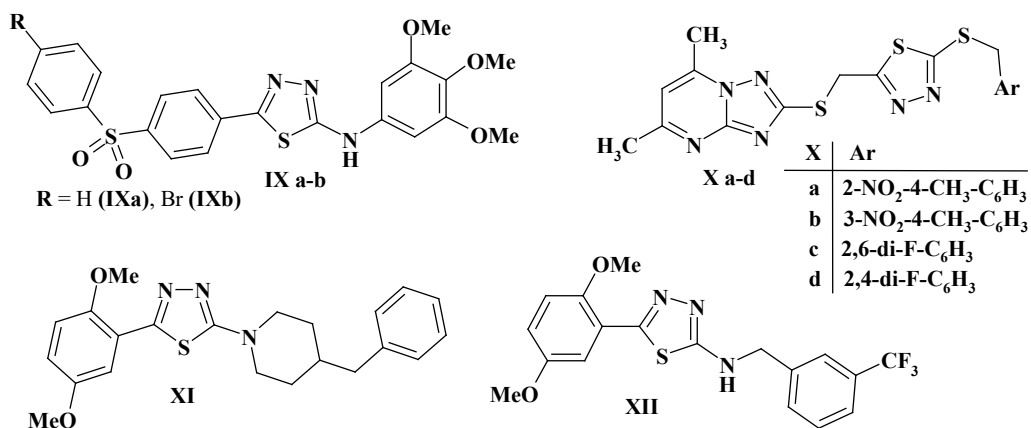


Рис. 3. Похідні 1,3,4-тіадіазолу з суттєвим антимікробним потенціалом

Серед похідних 1,3,4-тіа(окса)діазолів із 4-аміно-2-метилпіримідиновим фрагментом виявлено сполуки **XIII** та **XIV** (рис. 4), що характеризуються високими показниками активності *in vivo* щодо вірусу тютюнової мозаїки TMV (*tobacco mosaic virus*). Значення EC_{50} для досліджуваних сполук становлять 266,21 $\mu\text{g/ml}$ (**XIII**) та 246,48 $\mu\text{g/ml}$ (**XIV**) і є кращими, ніж у противірусного препарату нінгнанміцину (*Ningnanmycin*, $EC_{50} = 301,83 \mu\text{g/ml}$) [37, 38]. *Hajmahdi* та співавторами синтезовано та проведено оцінювання противірусної активності групи 1,3,4-тіадіазолзаміщених 4-оксо-4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідинів шляхом визначення їх здатності до загального інгібування реплікації ВІЛ-1 (NL4-3) на культурах клітин Hela порівняно з азидотимідином. Найактивніші сполуки **XV a** та **XV b** (рис. 4) продемонстрували показники інгібування в концентрації 100 μM на рівні 48% та 51% відповідно [39]. За допомогою молекулярного моделювання та QSAR-аналізу здійснено спрямований пошук інгібіторів ВІЛ-1 інтегрази серед 5-заміщених похідних 1,6-нафтиридину з 1,3,4-оксадіазольним фрагментом, що дав змогу ідентифікувати ряд сполук-хітів **XVI** (рис. 4) із діапазоном ефективних концентрацій $IC_{50} = 0,002\text{--}0,008 \mu\text{M}$ [40–42]. У результаті вивчення противірусної активності *in vivo* на клітинних лініях MT-4 відносно вірусів ВІЛ-1 (штам ПІВ) та ВІЛ-2 (штам ROD) виявлено 2-(2-нафтилокси)-*N*-[(5-феніламіно-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]ацетамід **XVII** (рис. 4) із показниками ефективності $EC_{50} = 0,96$ та 2,92 $\mu\text{g/ml}$ відповідно [43].

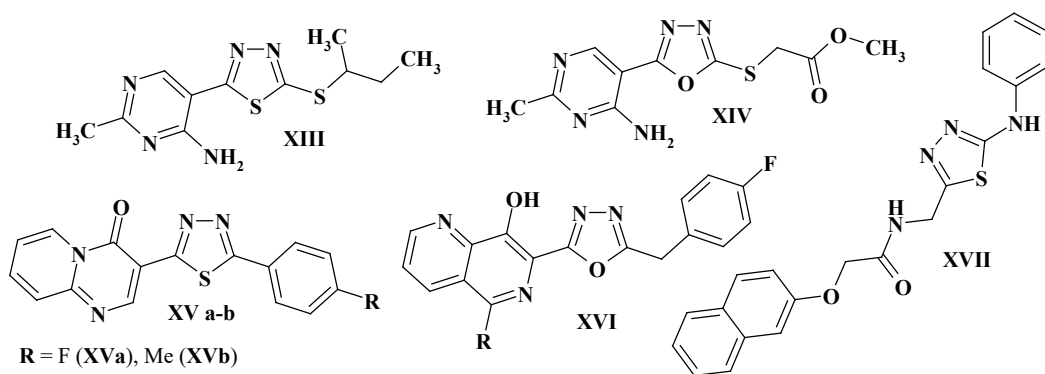


Рис. 4. 1,3,4-Тіа(окса)діазоли, що виявляють противірусну активність

Дослідження протипухлинної активності 3-ариламінометиленохідних 5-(2-гідроксифеніл)-2,3-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів згідно з методологією NCI

дало змогу виділити дві активні сполуки **XVIII a** та **XVIII b** (рис. 5), що мали значний цитостатичний ефект в мікромолярних концентраціях із вираженою селективністю дії на окремі лінії ракових клітин. Так, найбільш виражений вплив сполука **XVIII a** проявила на лінії лейкемії ($GI_{50} = 3,63 \mu M$), HOP-92 ($GI_{50} = 1,86 \mu M$) недрібноклітинного раку легень та NCI/ADR-RES раку молочної залози ($GI_{50} = 0,37 \mu M$). Найчутливішими до сполуки **XVIII b** були лінії K-562 лейкемії ($GI_{50} = 0,26 \mu M$), NCI-H23 недрібноклітинного раку легень ($GI_{50} = 0,51 \mu M$), UACC-62 меланоми ($GI_{50} = 0,63 \mu M$) та ТК-10 раку нирок ($GI_{50} = 1,51 \mu M$) [44]. Серед 2,5-ди-(4-ароїларилоксиметиле)-1,3,4-оксадіазолів ідентифіковано високоактивні сполуки **XIX a–b** (рис. 5), які проявили антимітотичний вплив на лініях лейкемії K562 та СЕМ із діапазоном значень $IC_{50} = 10–16 \mu M$, що перевищували препарат порівняння 5-фторурацил (IC_{50} (K562) = $28 \mu M$, IC_{50} (СЕМ) = $32 \mu M$) [45]. У результаті вивчення антипроліферативної активності групи 1,3,4-оксадіазолів із бензодіоксановим фрагментом відносно ліній HEPG2 (*liver cancer*), HELA (*cervical cancer*), SW1116 (*colorectal carcinoma*) та BGC823 (*gastric cancer*) виявлено сполуки **XX a–d** (рис. 5), що продемонстрували виражений цитостатичний ефект порівняно з 5-фторурацилом. Найактивніші сполуки **XX c** та **XX d** мали селективну дію щодо лінії HEPG2 ($GI_{50} = 7,21 \mu M$ та $8,54 \mu M$ відповідно). Заслуговує на увагу вплив на лінії SW1116 сполук **XX b** ($GI_{50} = 14,21 \mu M$) та **XX c** ($GI_{50} = 12,21 \mu M$), BGC823 (**XX c**, $GI_{50} = 18,90 \mu M$) та HELA (**XX a**, $GI_{50} = 18,97 \mu M$ та **XX c**, $GI_{50} = 19,98 \mu M$) [46]. Встановлена за допомогою методу *Onion Root Tip* антимітотична дія 2-[*N,N*-ди-(3-бромпропіл)аміно]-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,3,4-оксадіазолу **XXI** (рис. 5) з $ID_{50} = 12,5 \mu M$ є втричі вищою порівняно з його хімічним прекурсором. Такий ефект, на думку *L. Rai* та співавторів, зумовлений здатністю сполук із *N,N*-дизаміщеним амінопропілним фрагментом до циклізації з утворенням напруженої азетидиній-іонної системи, що сприяє підвищенню активності [47].

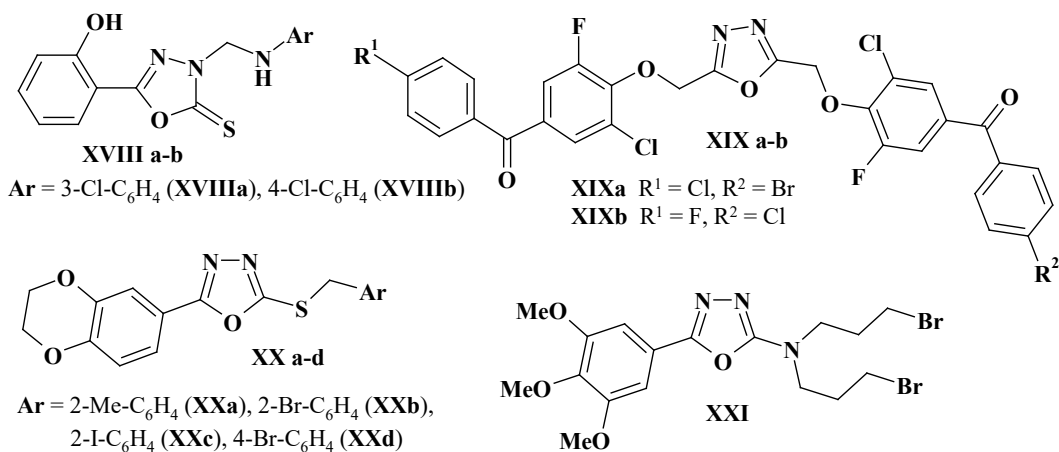


Рис. 5. 1,3,4-Оксадіазоли, що мають виразний антимітотичний ефект

Одним з ефективним напрямів пошуку нових потенційно активних сполук є оптимізація фармакологічного профілю вже відомих молекул. Так, модифікація колхіцину введенням 1,3,4-тіадіазольного фрагмента (сполуки **XXII a-b**, рис. 6) дала змогу досягнути цитотоксичної дії щодо ліній A2780 раку яєчників, A549 раку легень, BELT7402 гепатоми та MCF7 раку молочної залози з діапазоном $IC_{50} = 0,009–0,024 \mu M$ [48].

Вивчення антипроліферативної активності серії 1,3-селеназол-тіадіазолів продемонструвало їх ефективність на лінії раку молочної залози MCF-7 (для 6 сполук IC_{50} була нижчою $15,0 \mu M$) на фоні незначного антинеопластичного ефекту щодо L1210 (*mouse lymphocyte leukemia*) (діапазон $IC_{50} = 38,73–62,18 \mu M$), причому 2-[(4-хлоро-

бензилден)аміно]-5-[(2-феніл-1,3-селеназол-2-іл)метилсульфаніл]-1,3,4-тіадіазол **XXIII** (рис. 6) виявив цитостатичну дію в концентраціях $IC_{50} = 4,02 \mu M$ (MCF-7) та $50,01 \mu M$ (L1210) [49].

Виявлено протипухлинний ефект 1,3,4-тіадіазол-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів **XXV a-b** та їх трициклічних аналогів **XXIV a-b** (рис. 6) щодо ліній раку HT-29, MDA-MB-231, HepG2 та HeLa. Варто відзначити, що трициклічні похідні **XXIV a-b**, які містять анельований циклогексеновий цикл за положеннями 5 та 6 тієно[2,3-*d*]піримідинового ядра, були ефективними на всіх досліджуваних лініях (діапазон $IC_{50} = 0,037-3,8 \mu M$). У той час як перехід до біциклічних структурних аналогів супроводжувався посиленням цитотоксичності щодо MDA-MB-231 (**XXV a**, $IC_{50} = 0,0012 \mu M$) та появою проліферативного ефекту на лініях HT-29 (**XXV a-b**) та HepG2 (**XXV a**) зі збереженням рівня активності щодо лінії HeLa ($IC_{50} = 2,3$ та $3,31 \mu M$) [50].

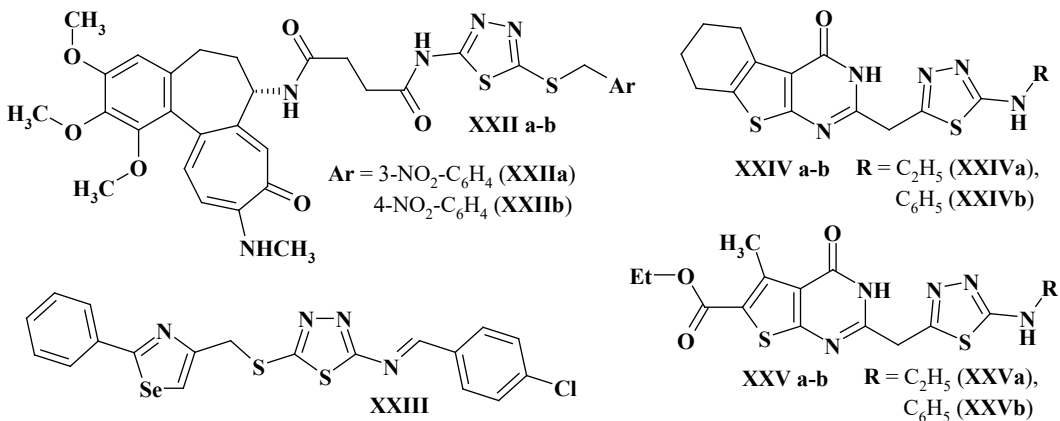


Рис. 6. Гетерилзаміщені 1,3,4-тіадіазоли як потенційні протипухлинні агенти

Слід відзначити, що фармакологічні дослідження 1,3,4-тіа(окса)діазолів не обмежуються пошуком потенційних хімотерапевтичних засобів. Серед зазначених похідних ідентифіковано сполуки-хіти з протидіабетичною [51, 52], антиоксидантною [53, 54], антидепресантною та антиконвульсантною [55, 56] активністю. Бензотіазол-заміщені тіа(окса)діазоли досліджували як потенційні інгібітори протопорфіриногеноксидази [57, 58]. Встановлено афінитет ряду імідазо[1,2-*a*]піримідинів з окса- та тіадіазольними фрагментами до бензодіазепінових рецепторів [59]. Похідні тіадіазолу відомі як антагоністи аденозинових рецепторів підтипу A_3 [60], а також потенційні інгібітори цАМФ-специфічної фосфодіестерази PDE7 [61] та уреази [62]. Для групи 1,3,4-оксадіазолів з бензодіоксановим та бензодіоксолановим фрагментами проводили вивчення імуносупресорної [63] та нейропротекторної [64] дії.

Висновки

1. В огляді проаналізовано та наведено дані літератури щодо результатів дослідження біологічної активності 1,3,4-тіа(окса)діазолів, що дало змогу підтвердити їх різносторонній фармакологічний потенціал.
2. Встановлено, що тіадіазольний та оксадіазольний скафолди як основні структурні компоненти входять до складу біологічно активних сполук із протипухлинною, антимікробною, протитуберкульозною, протизапальною, анальгетичною та противірусною дією.
3. Результати проведеного аналізу джерел літератури, які висвітлюють різносторонній фармакологічний потенціал гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів, свідчать про доцільність їх подальшого вивчення як перспективних структурних матриць для конструювання лікоподібних молекул.

References

1. *Ahsan J. A., Choupra A., Sharma R. K., Jadav S. S., Padmaja P., Hassan M. Z. et al.* Rationale design, synthesis, cytotoxicity evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole analogues // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2018. – V. 18. – P. 121–138. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170419124702>
2. *Altıntop M. D., Sever B., Özdemir A., Ilgin S., Atli Ö., Turan-Zitouni G. et al.* Synthesis and evaluation of a series of 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential anticancer agents // *Ibid.* – 2018. – V. 18. – P. 1606–1616. <https://doi.org/10.2174/1871520618666180509111351>
3. *Madhu Sekhar M., Nagarjuna U., Padmavathi V., Padmaja A., Reddy N. V., Vijaya T.* Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 145. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
4. *Rohand T., Ramli Y., Baruah M., Budka J., Das A. M.* Synthesis, structure elucidation and antimicrobial properties of new bis-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Pharm. Chem. J.* – 2019. – V. 53, Iss 2. – P. 150–154. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-01969-2>
5. *Karabanovich G., Zemanova J., Smutny T., Szekeley R., Sarkan M., Centarova I. et al.* Development of 3,5-dinitrobenzylsulfanyl-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles as selective antitubercular agents active against replicating and nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, Iss. 6. – P. 2362–2380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00608>
6. *Desai N. C., Somani H., Trivedi A., Bhatt K., Nawale L., Khedkar V. M. et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of some novel indole and pyridine based 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antitubercular agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – P. 1776–1783. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.043>
7. *Gan X., Hu D., Chen Z., Wang Y., Song B.* Synthesis and antiviral evaluation of novel 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole-chalcone conjugates // *Ibid.* – 2017. – V. 27. – P. 4298–4301. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.038>
8. *Yu L., Gan X., Zhou D., He F., Zeng S., Hu D.* Synthesis and antiviral activity of novel 1,4-pentadien-3-one derivatives containing a 1,3,4-thiadiazole moiety // *Molecules.* – 2017. – V. 22 (4). – P. 658. <https://doi.org/10.3390/molecules22040658>
9. *Rajak H., Kharya M. D., Mishra P.* Synthesis and local anesthetic activity of some novel *N*-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2008. – V. 341. – P. 247–261. <https://doi.org/10.1002/ardp.200700146>
10. *Guda D. R., Park S.-J., Lee M.-W. et al.* Syntheses and anti-allergic activity of 2-((bis(trimethylsilyl)methylthio)methylsulfonyl)methyl)-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 62. – P. 84–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.12.035>
11. *Akhter M., Husain A., Azad B., Ajmal M.* Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities // *Ibid.* – 2009. – V. 44. – P. 2372–2378. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.005>
12. *Gomha S. M., Muhammad Z. A., Gaber H. M., Amin M. M.* Synthesis of some novel heterocycles bearing thiadiazoles as potent anti-inflammatory and analgesic agents // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – V. 54, Iss. 5. – P. 2708–2716. <https://doi.org/10.1002/jhet.2872>
13. *Zhang Y.-B., Wang X.-L., Liu W., Yang Y.-S., Tang J.-F., Zhu H.-L.* Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic azoles derivatives containing pyrazine moiety as potential telomerase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – P. 6356–6365. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.08.059>
14. *Rajak H., Agarawal A., Parmar P. et al.* 2,5-Disubstituted-1,3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – P. 5735–5738. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.08.022>
15. *Zhang S., Luo Y., He L.-Q. et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing benzotriazole moiety as FAK inhibitors with anticancer activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 3723–3729. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.043>
16. *Kamal A., Dastagiri D., Ramaiah M. J. et al.* Synthesis, anticancer activity and mitochondrial mediated apoptosis inducing ability of 2,5-diaryloxadiazole-pyrrolobenzodiazepine conjugates // *Ibid.* – 2010. – V. 18. – P. 6666–6677. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.067>
17. *Kashtoh H., Hussain S., Khan A. et al.* Oxadiazoles and thiadiazoles: Novel α -glucosidase inhibitors // *Ibid.* – 2014. – V. 22. – P. 5454–5465. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.032>
18. *Palmer J. T., Hirschbein B. L., Cheung H. et al.* Keto-1,3,4-oxadiazoles as cathepsin K inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 2909–2914. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.001>
19. *Tantray M. A., Khan I., Hamid H. et al.* Synthesis of benzimidazole-linked-1,3,4-oxadiazole carboxamides as GSK-3 β inhibitors with in vivo antidepressant activity // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 77. – P. 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.040>
20. *Khan K. M., Fatima N., Rasheed M. et al.* 1,3,4-Oxadiazole-2(3*H*)-thione and its analogues: A new class of non-competitive nucleotide pyrophosphatases/phosphodiesterases I inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 7816–7822. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.011>
21. *Khan M. T. H., Choudhary M. I., Khan K. M. et al.* Structure–activity relationships of tyrosinase inhibitory combinatorial library of 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole analogues // *Ibid.* – 2005. – V. 13. – P. 3385–3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.03.012>

22. *Abbasi M. A., Hassan M., Aziz-ur-Rehman et al.* Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of novel potent urease inhibitors: N-[4-(3-Un/substituted-anilino-3-oxopropyl)-sulfanyl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1,3-thiazol-2-yl]benzamides // *Ibid.* – 2018. – V. 26. – P. 3791–3804. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.06.005>
23. *Puthiyapurayil P., Poojary B., Chikkanna C., Buridipad S. K.* Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of 1,3,4-oxadiazole bearing *N*-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl pyrazole moiety as cytotoxic agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 53. – P. 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.056>
24. *Kotaiah Y., Harikrishna N., Nagaraju K., Rao C. V.* Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives // *Ibid.* – 2012. – V. 58. – P. 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.007>
25. *Luo Z., Chen B., He S. et al.* Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3,4-thiadiazole-containing benzisoselenazalone derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22, Iss. 9. – P. 3191–3193. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.043>
26. *Padmavathi V., Reddy G. D., Reddy S. N., Malesh K.* Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)-methylene)malononitriles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, Iss. 4. – P. 1367–1373. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.063>
27. *Guimarães C. R. W., Boger D. L., Jorgensen W. L.* Elucidation of fatty acid amide hydrolase inhibition by potent α -ketoheterocycle derivatives from Monte Carlo simulations // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127, N 49. – P. 17377–17384. <https://doi.org/10.1021/ja055438j>
28. *Bansal S., Bala M., Suthar S. K. et al.* Design and synthesis of novel 2-phenyl-5-(1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles as selective COX-2 inhibitors with potent anti-inflammatory activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 80. – P. 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.045>
29. *Bala S., Kamboj S., Saini V., Prasad D. N.* Anti-inflammatory, analgesic evaluation and molecular docking studies of *N*-phenyl anthranilic acid-based 1,3,4-oxadiazole analogues // *J. Chem.* [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/jchem/2013/412053/>, Article ID 412053, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2013/412053>
30. *Husain A., Ajmal M.* Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties // *Acta Pharm.* – 2009. – V. 59. – P. 223–233. <https://doi.org/10.2478/v10007-009-0011-1>
31. *Şahin G., Palaska E., Ekizoğlu M., Özalp M.* Synthesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazole derivatives // *II Farmaco.* – 2002. – V. 57. – P. 539–542. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(02\)01245-4](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(02)01245-4)
32. *Jha K. K., Samad A., Kumar Y. et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, Iss. 11. – P. 4963–4967. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.003>
33. *Macaev F., Rusu G., Pogrebnoi S. et al.* Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure–anti-mycobacterial activities // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13, Iss. 16. – P. 4842–4850. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.05.011>
34. *Barbuceanu S.-F., Saramet G., Almajan G. L. et al.* New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 49. – P. 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.031>
35. *Luo Y., Zhang S., Liu Z.-J. et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: Derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine moiety // *Ibid.* – 2013. – V. 64. – P. 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.014>
36. *Polkam N., Rayam N., Anireddy J. S. et al.* Synthesis, *in vitro* anticancer and antimycobacterial evaluation of new 5-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole-2-amino derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, Iss. 7. – P. 1398–1402. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.052>
37. *Wu W.-N., Tai A.-Q., Chen Q., Ouyang G.-P.* Synthesis and antiviral bioactivity of novel 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-thiadiazole derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – V. 53, Iss. 2. – P. 626–632. <https://doi.org/10.1002/jhet.2435>
38. *Wu W., Chen Q., Tai A. et al.* Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25, Iss. 10. – P. 2243–2246. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.069>
39. *Hajimahdi Z., Zarghi A., Zabihollahi R., Aghasadeghi M. R.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of new 1,3,4-oxadiazole- and 1,3,4-thiadiazole-substituted 4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines as anti-HIV-1 agents // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22, Iss. 5. – P. 2467–2475. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0241-5>
40. *Johns B. A., Weatherhead J. G., Allen S. H. et al.* The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: Establishing the pharmacophore // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, Iss. 6. – P. 1802–1806. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.090>
41. *Johns B. A., Weatherhead J. G., Allen S. H. et al.* 1,3,4-Oxadiazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 2: SAR of the C5 position // *Ibid.* – 2009. – V. 19, Iss. 6. – P. 1807–1810. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.089>
42. *Ravichandran V., Shalini S., Sundram K., Sakkalingam A. D.* QSAR study of substituted 1,3,4-oxadiazole naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, Iss. 7. – P. 2791–2797. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.062>
43. *Hamad N. S., Al-Haidery N. H., Al-Masoudi I. A. et al.* Amino acid derivatives, Part 4: Synthesis and anti-HIV activity of new naphthalene derivatives // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – V. 343, Iss. 7. – P. 397–403. <https://doi.org/10.1002/ardp.200900293>

44. *Aboraiya A. S., Abdel-Rahman H. M., Manfouz N. M., El-Gendy M. A.* Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives: Promising anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14, Iss. 4. – P. 1236–1246. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.09.053>
45. *Gurupadaswamy H. D., Girish V., Kavitha C. V. et al.* Synthesis and evaluation of 2,5-di(4-aryloxyloxyethyl)-1,3,4-oxadiazole as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 63. – P. 536–543. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.040>
46. *Zhang X.-M., Qiu M., Sun J. et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19, Iss. 21. – P. 6518–6524. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.013>
47. *Lokanatha Rai K. M., Linganna N.* Synthesis and evaluation of antimetabolic activity of alkylated 2-amino-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Il Farmaco.* – 2000. – V. 55, Iss. 5. – P. 389–392. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00056-2)
48. *Shen L.-H., Li H.-Y., Shang H.-X. et al.* Synthesis and cytotoxic evaluation of new colchicine derivatives bearing 1,3,4-thiadiazole moieties // *Chin. Chem. Lett.* – 2013. – V. 24, Iss. 4. – P. 299–302. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.01.052>
49. *Zhao H.-C., Shi Y.-P., Liu Y.-M. et al.* Synthesis and antitumor-evaluation of 1,3-selenazole-containing 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, Iss. 24. – P. 6577–6579. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.10.062>
50. *Mavrova A. Ts., Wesselinova D., Tsenov J. A., Lubenov L. A.* Synthesis and antiproliferative activity of some new thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 676–683. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.032>
51. *Lee J., Lee S.-H., Seo H. J. et al.* Novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors as potential antidiabetic agents: 1,3,4-thiadiazolymethylphenyl glucoside congeners // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18, Iss. 6. – P. 2178–2194. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.01.073>
52. *Taha M., Ismail N. H., Jamil W. et al.* Synthesis of 2-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives and evaluation of their antiglycation potential // *Med. Chem. Res.* – 2016. – V. 25, Iss. 2. – P. 225–234. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1476-8>
53. *Cressier D., Prouillac C., Hernandez P. et al.* Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17, Iss. 14. – P. 5275–5284. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.039>
54. *Patrao P., Khader A. M. A., Kalluraya B., Vinayachandra.* Synthesis of new 5-naphthyl substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and their antioxidant activity // *Der Pharma Chemica.* – 2013. – V. 5, N 2. – P. 24–32.
55. *Rajak H., Thakur B. S., Singh A. et al.* Novel limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: a natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, Iss. 3. – P. 864–868. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.051>
56. *Kumudha D., Reddy R. R., Kalavathi T.* Synthesis and evaluation of some 1,3,4-thiadiazoles having substituted 1,2,4-triazole moiety for anticonvulsant and CNS depressant activity // *World J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2014. – V. 3, Iss. 9. – P. 728–740.
57. *Jiang L.-L., Tan Y., Zhu X.-L. et al.* Design, synthesis and 3D-QSAR analysis of novel 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)ones as protoporphyrinogen oxidase inhibitors // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – V. 58, N 5. – P. 2643–2651. <https://doi.org/10.1021/jf9026298>
58. *Zuo Y., Yang S.-G., Jiang L.-L. et al.* Quantitative structure-activity relationships of 1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)ones and 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)ones as human protoporphyrinogen oxidase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20, Iss. 1. – P. 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.079>
59. *Tully W. R., Gardner C. R., Gillespie R. J., Westwood R.* 2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-*a*]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors // *J. Med. Chem.* – 1991. – V. 34, N 7. – P. 2060–2067. <https://doi.org/10.1021/jm00111a021>
60. *Jung K.-Y., Kim S.-K., Gao Z.-G. et al.* Structure-activity relationships of thiazole and thiadiazole derivatives as potent and selective human adenosine A₃ receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – V. 12, Iss. 3. – P. 613–623. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.041>
61. *Vergne F., Bernardelli P., Lorthiois E. et al.* Discovery of thiadiazoles as a novel structural class of potent and selective PDE7 inhibitors. Part 1: Design, synthesis and structure-activity relationship studies // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14, Iss. 18. – P. 4607–4613. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.07.008>
62. *Khan I., Ali S., Hamed S. et al.* Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, Iss. 11. – P. 5200–5207. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.034>
63. *Sun J., Cao N., Zhang X.-M. et al.* Oxadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential immunosuppressive agents against RAW246.7 cells // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19, Iss. 16. – P. 4895–4902. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.06.061>
64. *Monte F. L., Kramer T., Gu J. et al.* Structure-based optimization of oxadiazole-based GSK-3 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 61. – P. 26–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.006>

Надійшла до редакції 16 жовтня 2019 р.
Прийнято до друку 4 листопада 2019 р.

М. І. Лелюх (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

БИОЛОГИЧНА АКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 1,3,4-ТІА(ОКСА)ДІАЗОЛІВ (ОГЛЯД)

Ключові слова: 1,3,4-тіадіазоли, 1,3,4-оксадіазоли, біологічна активність
А Н О Т А Ц І Я

1,3,4-Тіадіазольний та оксадіазольний гетероцикли є відомими фармакофорними фрагментами, що мають широкі можливості в плані хімічної модифікації та встановлений різносторонній фармакологічний потенціал. Така суттєва та різностороння активність похідних тіадіазолу та оксадіазолу дає змогу розглядати наведені каркаси як фармакологічно значущі, що підтверджує їх значення та універсальність у медичній хімії. Крім того, оксадіазольний гетероцикл вважають біоізостерним фрагментом до карбоксильної, амідної та естерної груп, які значною мірою сприяють посиленню фармакологічної активності, беручи участь в утворенні водневих зв'язків із рецепторами.

Метою роботи був аналіз даних літератури щодо біологічної активності неконденсованих гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів як перспективних об'єктів для сучасної біоорганічної та медичної хімії.

Об'єктами дослідження слугували інформаційні наукові джерела щодо біологічної активності заміщених 1,3,4-тіа(окса)діазолів. Використовували інформаційний пошук, системний та контент-аналіз, узагальнення результатів.

Проведено огляд актуальних джерел літератури, в результаті якого проаналізовано дані про спектр фармакологічної активності гетероциклічних систем на основі 1,3,4-тіа(окса)діазолів. Встановлено, що зазначені скафолди як основні структурні компоненти входять до складу сполук з антимікробною, протизапальною, аналгетичною, протипухлинною, протитуберкульозною та противірусною дією. Крім того, поєднання в одній молекулі ядра 1,3,4-тіадіазолу або 1,3,4-оксадіазолу з різними гетероциклами в ряді випадків супроводжувалось виникненням синергічного ефекту. Таким чином, зазначені скафолди є одними із важливих гетероциклічних фрагментів, котрі розглядають як перспективні структурні матриці для конструювання нових лікоподібних молекул.

Здійснено аналіз біологічної активності похідних 1,3,4-тіа(окса)діазолів, за результатами якого підтверджено їх різносторонній фармакологічний потенціал, що свідчить про перспективу практичного застосування в медицині і фармації та є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень зазначених сполук.

М. И. Лелюх (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ТИА(ОКСА)ДИАЗОЛОВ (ОБЗОР)

Ключевые слова: 1,3,4-тиадиазола, 1,3,4-оксадиазола, биологическая активность
А Н Н О Т А Ц И Я

1,3,4-Тиадiazольный и оксадiazольный гетероциклы являются известными фармакофорными фрагментами, обладающими широкими возможностями в плане химической модификации и установленным разносторонним фармакологическим потенциалом. Такая существенная и разносторонняя активность производных тиадiazола и оксадiazола позволяет рассматривать эти каркасы как фармакологически значимые, что подтверждает их значение и универсальность в медицинской химии. Кроме того, оксадiazольный гетероцикл считают биоизостерным фрагментом к карбоксильной, амидной и эстерной группам, которые в значительной степени способствуют усилению фармакологической активности, участвуя в образовании водородных связей с рецепторами.

Целью работы был анализ данных литературы по биологической активности неконденсованных гетероциклических систем на основе 1,3,4-тиа(окса)дiazолов как перспективных объектов для современной биоорганической и медицинской химии.

Объектами исследования служили информационные научные источники о биологической активности замещенных 1,3,4-тиа(окса)дiazолов. Использовали информационный поиск, системный и контент-анализ, обобщение результатов.

Проведен обзор актуальных источников литературы, в результате которого проанализированы данные о спектре фармакологической активности гетероциклических систем на основе 1,3,4-тиа(окса)дiazолов. Установлено, что указанные скафолды как основные структурные компоненты входят в состав соединений с антимикробным, противовоспалительным, анальгетическим, противоопухолевым, противотуберкулезной и противовирусным действием. Кроме того, сочетание в одной молекуле ядра 1,3,4-тиадiazола или 1,3,4-оксадiazола с различными гетероциклами в ряде случаев сопровождалось возникновением синергетического эффекта. Таким образом, указанные скафолды являются одними из

важных гетероциклических фрагментов, которые рассматриваются как перспективные структурные матрицы для конструирования новых молекул с лекарственными свойствами.

Осуществлен анализ биологической активности производных 1,3,4-тиа(окса)диазолов, в результате которого подтвержден их разносторонний фармакологический потенциал, что свидетельствует о перспективе практического применения в медицине и фармации и является бесспорным обоснованием для дальнейших исследований указанных соединений.

M. I. Lelyukh (<http://orcid.org/0000-0002-8123-0988>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

BIOLOGICAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC SYSTEMS BASED ON FUNCTIONALLY
SUBSTITUTED 1,3,4-THIA(OXA)DIAZOLES (A REVIEW)

Key words: 1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, biological activity

A B S T R A C T

1,3,4-Thiadiazole and oxadiazole hetetocycles are well-known pharmacophore scaffolds, which possess wide possibility for chemical modification and identified diverse pharmacological potential. Such essential and many-sided activities let to consider the mentioned heterocycles as ones of the crucial for expression of pharmacological activity, which confirm their importance for medicinal chemistry. Moreover, 1,3,4-oxadiazole cycle is a bioisostere for carboxylic, amide and ester groups, which mostly contribute to enhancement the pharmacological activity by participating in hydrogen bonding interactions with different enzymes and receptors.

The aim of the work was analysis of literature data about biological activity of non-condensed heterocyclic systems based on 1,3,4-thia(oxa)diazole rings as promising objects for modern bioorganic and medicinal chemistry.

In this study are presented the analysis of actual literature data about pharmacological activity of heterocyclic systems based on 1,3,4-thiadiazole. It has been established that mentioned scaffolds were identified as the main structural component of biological agents with antimicrobial, anti-inflammatory, analgetic, antitumor antitubercular and antiviral activity. Moreover, the combination of 1,3,4-thiadiazole or 1,3,4-oxadiazole core with various heterocycles led to synergistic effect in many cases. Thus, mentioned scaffolds are important heterocyclic fragments that are considered as promising structural matrices for the construction of new drug-likes molecules.

An analysis of the biological activity of 1,3,4-thia(oxa)diazole derivatives was carried out, which allowed to confirm their versatile pharmacological potential. Obtained data can be considered as background for further in-depth studies of chemical and pharmacological properties such heterocyclic systems with possible application in medicine.

*Електронна адреса для листування з автором: lelyukh.m@gmail.com
(Лелюх М. І.)*