

З. Ф. Нуриахметова (м.н.с.), С. А. Торосян (к.х.н., с.н.с.), Ф. А. Гималова (д.х.н., проф., в.н.с.)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 4Н-ТИЕНО[3,2-*b*]ПИРРОЛ-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, лаборатория синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: fangim@anrb.ru

Z. F. Nuriakhmetova, S. A. Torosyan, F. A. Gimalova

BIOACTIVE DERIVATIVES OF HYDRAZIDES N-SUBSTITUTED 4H-THIENO[3,2-*b*]PYRROL-5-CARBOXYLIC ACID

Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences
71, Oktyabrya Prospekt Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: fangim@anrb.ru

Обобщены результаты собственных исследований авторов по синтезу и превращениям гидразидов N-замещенных производных 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Рассмотрены методы ацилирования этих гидразидов хлорангидридами кислот, реакции конденсации с различными ароматическими альдегидами, фурфуролом и тиофен-2-карбальдегидом и др. Также показаны превращения их в δ -связанные с фрагментом 4-бензилтиено[3,2-*b*]пиррол-5-ила *бис*-гетероциклы и производные лактамной природы. Приведены данные по изучению противотуберкулезной активности и цитотоксичности полученных соединений.

Ключевые слова: 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновая кислота; N-замещенные; азетидинон; арил(гетарил)иденгидразиды; ароматические и гетероциклические альдегиды; ацилирование; *бис*-гетероциклы; гидразид; производные; синтез; 1,3,4-оксадиазол.

Работа выполнена по теме №АААА-А20-120012090021-4 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

Актуальная проблема современной медицины на сегодня — это борьба с вирусными, онкологическими и другими заболеваниями.

Больше половины всех известных природных и синтетических биологически активных веществ принадлежит к классу гетероцикли-

This review contains the results of own researches on the synthesis and conversion of hydrazides of N-substituted derivatives of 4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid. Methods of acylation of these hydrazides with acid chlorides, condensation reactions with furfural, thiophene-2-carbaldehyde and various aromatic aldehydes, their transformations into *bis*-heterocycles, δ -bound with the 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrol-5-yl, and in lactam derivatives are also considered. The data on the study of the antituberculous activity and cytotoxicity of the obtained compounds are presented.

Key words: acylation; aromatic and heterocyclic aldehydes; arylidene and hetarylidene hydrazides; azetidinone; *bis*-heterocycles; derivatives; 4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxylic acid; hydrazide; N-substituted; synthesis; 1,3,4-oxadiazole.

The work was carried out on the topic No. АААА-А20-120012090021-4 of the state assignment of the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences.

ческих соединений. Среди таких структур можно выделить производные пиррола и тиофена, а также би- и трициклические системы на их основе. В связи с этим разработка новых методов синтеза и поиск новых гетероциклических соединений в ряду зарекомендовавших себя в качестве перспективных базовых систем в поиске эффективных фармакологических

Дата поступления 05.09.21

агентов являются важнейшими задачами в области органической и медицинской химии.

Соединения, содержащие тиено[3,2-*b*]пиррольный остов, находят разноплановое применение в медицинской химии. Так, производные тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамидов проявляют широкий спектр противовирусной активности: являются ингибиторами вируса *Chikungunya Virus*^{1,2}, нейротропных альфавирусов^{3,4}, ингибиторами фермента NS5В полимеразы вируса гепатита С⁵⁻⁸ и др. Среди них найдены обратимые ингибиторы лизин-специфичных деметелаз, регулирующих метилирование гистонов, что открывает перспективы использования их в онкологии⁹⁻¹². Помимо этого, известно запатентованное изобретение, относящееся к способам использования в качестве ингибиторов гликогенфосфорилазы¹³.

В данном миниобзоре рассмотрены разработанные авторами методы синтеза новых производных ряда 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты на основе его N-замещенных гидразидов в поиске биологически активных соединений.

В русле поиска новых туберкулостатических агентов были проведены синтезы гидразидов N-замещенных производных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Для этого кар-

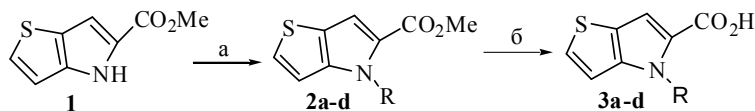
боксильные группы кислот **3a-d** активировали в виде имидазолилпроизводных **4a-d**¹⁴ и вводили в реакцию с гидразингидратом в кипящем этаноле.

Образующиеся при этом гидразиды после ацилирования хлорангидридами хлор-, дихлоруксусной и метакриловой кислот привели к блокам **6c**, **7a-d**, **8b,c**, содержащим удобную для последующего модифицирования терминальную функционализацию. Окисление замещенного гидразида **7** тетраацетатом свинца дало диазосоединение **9** (схема 2)¹⁵.

Аналогичный соединениям **6** и **7** смешанный гидразид **12** получен реакцией хлорангидрида **10** с гидразидом **11** из пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты (схема 3).

При тестировании гидразида **5c** и его ацилированных производных **7c** и **8c** в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере (г. Уфа) на наличие противотуберкулезной активности соединения **7c** показало умеренную противотуберкулоостатическую активность (схема 2).

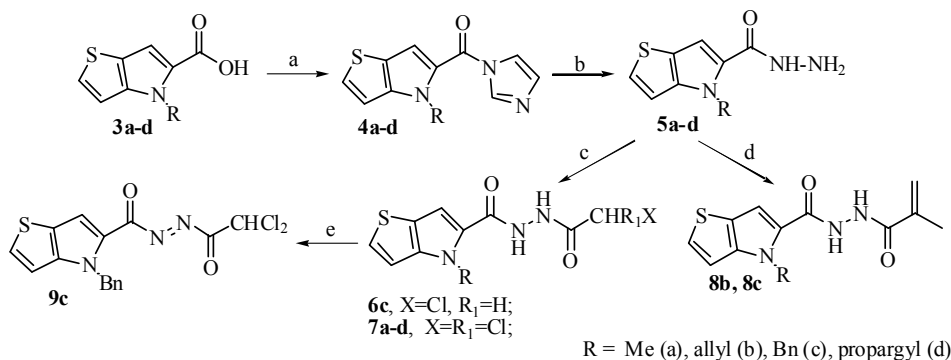
Следует отметить, что наиболее эффективными для лечения туберкулеза остаются препараты, являющиеся гидрамидами ароматических и гетероароматических кислот (изониазид, фтивазид, метаизид и др.)^{16,17}.



R = Me (a), allyl (b), Bn (c), propargyl (d)

Реагенты и условия: а) NaH, MeI или RBr, NBU₄I, ТГФ, 65-95%;
б) LiOH, EtOH/H₂O, 83-87%;

Схема 1



Реагенты и условия: а) CDI, CH₂Cl₂, rt; б) hydrazine hydrate, EtOH, reflux; в) CClH₂COCl or Cl₂HCOCl, Py, CHCl₃, reflux; г) ClC(O)CMe=CH₂, Py, CHCl₃, reflux; д) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂.

Схема 2

Учитывая актуальность поиска новых противотуберкулезных средств ^{18,19}, авторами были изучены реакции гидразида **5c** с некоторыми ароматическими и гетероароматическими альдегидами в стандартных условиях (кипение в этаноле) ²⁰. Высокоплавкие окрашенные кристаллические продукты конденсации **13-19** получали с высокими выходами (схема 4) и очищали кристаллизацией из смеси ацетон-петролейный эфир. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В отличие от большинства продуктов, полученных в виде единственных изомеров, соединения **14** и **17** были выделены в виде смеси син- и анти-изомеров в соотношении -3:1 и 2:3 соответственно (по интегралам протонов CH₂Ph-группы в спектре ПМР).

Полученные арил(гетарил)иденгидразиды **13-15**, **17** и соединение **7c** были исследованы в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН на цитотоксичность. Среди них соединение **14** показало высокую активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 (IC₅₀ 4.97 мкМ) и культуры клеток эмбриональной почки НЕК293 (IC₅₀ 4.88 мкМ). Соединение **15** показало умеренную активность в отношении этих же линий клеток.

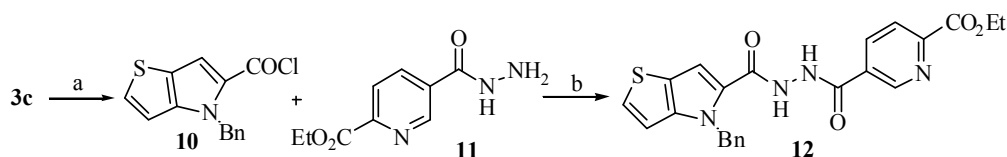
Известно, что многие производные четырех- и пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, 1,3,4-оксадиазолы, 1,2,4-триазолы, азетидиноны, обладают высокой биологической активностью: антибактериальной, фунгицидной, проти-

вовоспалительной, антираковой, обезболивающей, гипогликемической, противомаларийной, противотуберкулезной и др. ²¹⁻²⁵.

Несмотря на разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, проблема поиска новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной. Это обусловлено снижением эффективности лекарственных препаратов из-за появления резистентных форм микроорганизмов, наличием побочного действия, а также ограниченным сроком годности лекарственных форм.

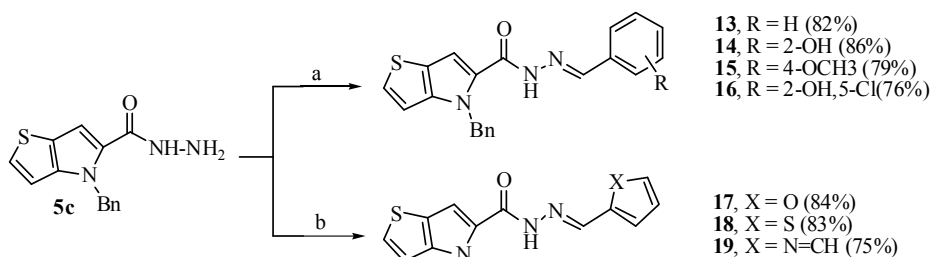
Поэтому авторами на примере гидразида 4-бензилтиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **5c** были продемонстрированы примеры построения 1,3,4-оксадиазолов и азетидинонов, δ -связанных с тиенопиррольным фрагментом, в частности, соединений **20-22**, **24**, **27-30** (схемы 5 и 6). Последние, содержащие в структуре две активные фармакофорные субъединицы, представляют интерес, с одной стороны, как новые потенциально биоактивные гетероциклы ²⁶⁻³⁰, а с другой стороны, как синтетически привлекательные базисные платформы для последующего модифицирования.

В синтезе *бис*-гетероциклов, в основном, использованы известные методы и реакции (схема 5) ^{31,32}. Так, внутримолекулярная ω -циклизация гидразида **5c** гладко протекает в среде водного КОН с CS₂, последующей обработкой образующегося соединения **20** метиловым эфиром бромуксусной кислоты получают производное 1,3,4-оксадиазола **21**.



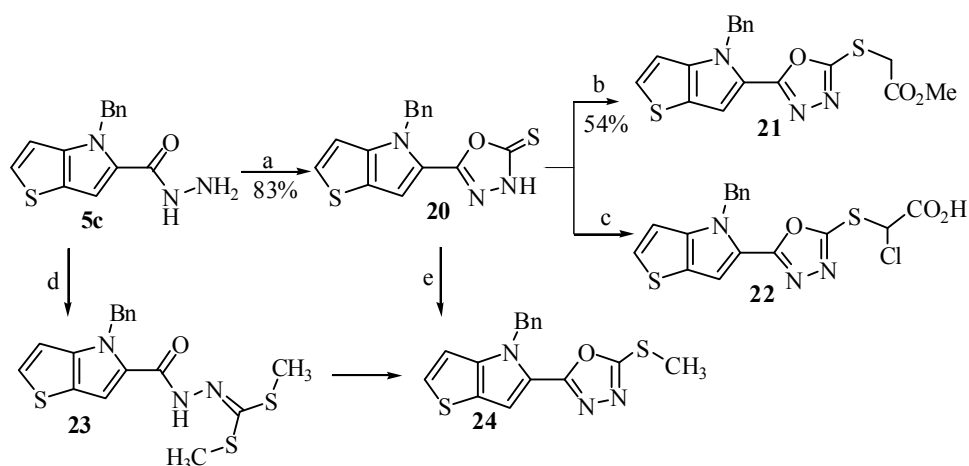
Реагенты и условия: а) (COCl)₂, CH₂Cl₂, DMF, 0°C; б) Py, 0°C--> reflux.

Схема 3



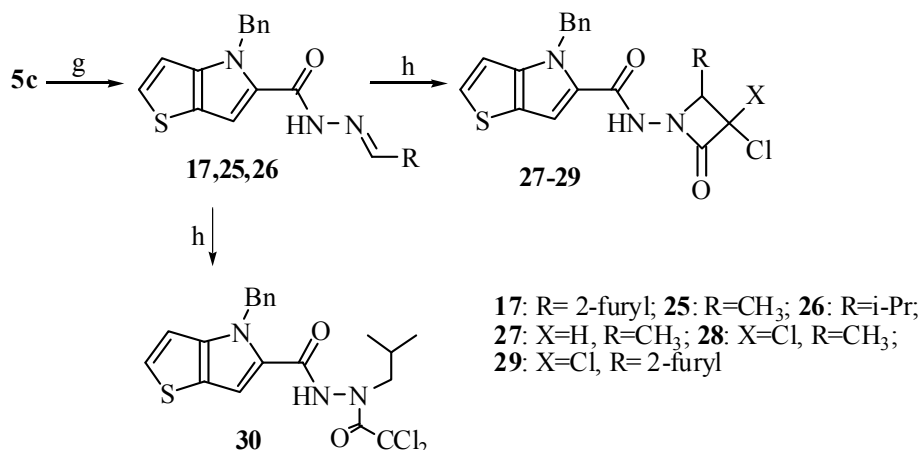
Реагенты и условия: а) , EtOH, reflux; б) , EtOH, reflux.

Схема 4



Реагенты и условия: а) CS_2 , KOH (aq.), EtOH , reflux; б) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, K_2CO_3 , Me_2CO ; в) $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}$, KOH , $\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$; д) CS_2 , KOH (aq.), $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$; CH_3I ; е) CH_3I , K_2CO_3 , Me_2CO .

Схема 5



Реагенты и условия: g) CH_3CHO , *i*-масляный альдегид, EtOH , кипяч.; h) Cl_2CHCOCl или ClCH_2COCl , DIPEA, CHCl_3 .

Схема 6

Взаимодействие **20** с дихлоруксусной кислотой в системе $\text{KOH}/\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$ приводит с хорошим выходом к кислоте **22**. Проведение реакции **5c** с CS_2 в этаноле в присутствии водного раствора KOH и последующая обработка реакционной массы MeI дает соединение **23**, которое легко циклизуется в оксадиазольное производное **24**. Соединение **23** удалось выделить в чистом виде повторной хроматографией из смеси с **24**. В свою очередь оксадиазол **24** получен в индивидуальном виде взаимодействием тиона **20** с MeI в присутствии K_2CO_3 в ацетоне.

Серия азетидиноновых производных **27-29** получена реакцией [2+2]-циклоприсоединения к полученным взаимодействием гидразида

5c с уксусным альдегидом или фурфуролом гидразонам **25** и **17** ²⁰ соответствующих хлоркетенов, генерируемых из хлор- или дихлорацетилхлоридов действием диизопропилэтиламина (DIPEA) (схема 6). В случае же гидразона **26** реакция с дихлоркетеном привела к ациклическому соединению **30**.

Полученные соединения **21, 22, 24** и **27-29** исследуются на предмет обнаружения противотуберкулезной и антибактериальной активностей ³³.

Таким образом, в данном обзоре авторами продемонстрирована перспективность синтеза гидразидов 4-замещенных производных 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты и превращения их производных в потенциально фармакологически активные соединения.

Литература

1. Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L. F. P., Chai C. L. L. Trisubstituted thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as potent inhibitors of alphaviruses // *J. Med. Chem.*— 2015.— V.58, №23.— Pp.9196-9213.
2. Ching K.-Ch., Tran T. N. Q., Amrun S. N., Kam Y.-W., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. Structural optimizations of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives for the development of metabolically stable inhibitors of *chikungunya virus* // *J. Med. Chem.*— 2017.— V.60, №7.— Pp.3165-3186.
3. Peng W., Peltier D. C., Larsen M. J., Kirchhoff P. D., Larsen S. D., Neubig R. R., Miller D. J. Identification of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives as novel small molecule inhibitors of neurotropic alphaviruses // *The Journal of Infectious Diseases.*— 2009.— V.199.— Pp.950-957.
4. Sindac J. A., Yestrepsky B. D., Barraza S. J., Bolduc K. L., Blakely P. K., Keep R. F., Irani D. N., Miller D. J., Larsen S. D. Novel inhibitors of neurotropic alphavirus replication that improve host survival in a mouse model of acute viral encephalitis // *J. Med. Chem.*— 2012.— V.55.— Pp.3535-3545.
5. Sartori L., Mercurio C., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Villa M., Vultaggio S., Botrugno O.A., Dessanti P., Minucci S., Zagarri E., Carettoni D., Iuzzolino L., Varasi M., Vianello P. Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 1: High throughput screening and preliminary exploration // *J. Med. Chem.*— 2017.— V.60.— Pp.1673-1692.
6. Wang X., Zhang C., Zhang X. Design, synthesis and biological evaluation of tetrahydroquinoline based reversible LSD1 inhibitors // *European Journal of Medicinal Chemistry.*— 2020.— №194.— Pp.112243-112262.
7. Kashyap V., Ahmad S., Nilsson E. M. The lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) regulates VEGF-A expression in prostate cancer // *Mol. Oncol.*— 2013.— V.7, №3.— Pp.555-566.
8. Vianello P., Sartori L., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Botrugno O. A., Villa M., Dessanti P., Minucci S., Vultaggio S., Zagarri E., Varasi M., Mercurio C. Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 2: Structure based drug design and structure-activity relationship // *J. Med. Chem.*— 2017.— V.60, №5.— Pp.1693-1715.
9. Ontoria J. M., Hernando J. I. M., Malancona S., Attenni B., Stansfield I., Conte I., Ercolani C., Habermann J., Ponzi S., Filippo M. D., Koch U., Rowley M., Narjes F. Identification of thieno[3,2-*b*]pyrroles as allosteric inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*— 2006.— V.16.— Pp.4026-4030.

References

1. Ching K.-Ch., Kam Y.-W., Merits A., Ng L. F. P., Chai C. L. L. [Trisubstituted thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as potent inhibitors of alphaviruses]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol.58, no.23, pp.9196-9213.
2. Ching K.-Ch., Tran T. N. Q., Amrun S. N., Kam Y.-W., Ng L. F. P., Chai Ch. L. L. [Structural optimizations of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives for the development of metabolically stable inhibitors of *chikungunya virus*]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol.60, no.7, pp.3165-3186.
3. Peng W., Peltier D. C., Larsen M. J., Kirchhoff P. D., Larsen S. D., Neubig R. R., Miller D. J. [Identification of thieno[3,2-*b*]pyrrole derivatives as novel small molecule inhibitors of neurotropic alphaviruses]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009, vol.199, pp.950-957.
4. Sindac J. A., Yestrepsky B. D., Barraza S. J., Bolduc K. L., Blakely P. K., Keep R. F., Irani D. N., Miller D. J., Larsen S. D. [Novel inhibitors of neurotropic alphavirus replication that improve host survival in a mouse model of acute viral encephalitis]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol.55, pp.3535-3545.
5. Sartori L., Mercurio C., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Villa M., Vultaggio S., Botrugno O.A., Dessanti P., Minucci S., Zagarri E., Carettoni D., Iuzzolino L., Varasi M., Vianello P. [Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 1: High throughput screening and preliminary exploration]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol.60, pp.1673-1692.
6. Wang X., Zhang C., Zhang X. [Design, synthesis and biological evaluation of tetrahydroquinoline based reversible LSD1 inhibitors]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, no.194, pp. 112243-112262.
7. Kashyap V., Ahmad S., Nilsson E. M. [The lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) regulates VEGF-A expression in prostate cancer]. *Molecular Oncology*, 2013, vol.7, no.3, pp.555-566.
8. Vianello P., Sartori L., Amigoni F., Cappa A., Faga G., Fattori R., Legnaghi E., Ciossani G., Mattevi A., Meroni G., Moretti L., Cecatiello V., Pasqualato S., Romussi A., Thaler F., Trifiro P., Botrugno O. A., Villa M., Dessanti P., Minucci S., Vultaggio S., Zagarri E., Varasi M., Mercurio C. [Thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides as new reversible inhibitors of histone lysine demethylase KDM1A/LSD1. Part 2: Structure based drug design and structure-activity relationship]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol.60, no.5, pp.1693-1715.
9. Ontoria J. M., Hernando J. I. M., Malancona S., Attenni B., Stansfield I., Conte I., Ercolani C., Habermann J., Ponzi S., Filippo M. D., Koch U., Rowley M., Narjes F. [Identification of thieno[3,2-*b*]pyrroles as allosteric inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, vol.16, pp.4026-4030.

10. Malancona S., Hernando J. I. M., Attenni B., Ontoria J. M., Narjes F. Improved modular synthesis of thieno[3,2-*b*]pyrroles and thieno[2,3-*b*]pyrroles // *Tetrahedron Lett.*— 2009.— V.50.— Pp.1625-1628.
11. Hernando J. I. M., Ontoria J. M., Malancona S., Attenni B., Fiore F., Bonelli F., Koch U., Marco S. D., Colarusso S., Ponzi S., Gennari N., Vignetti S. E., Ferreira M. d. R. R., Habermann J., Rowley M., Narjes F. Optimization of thienopyrrole-based finger-loop inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase // *ChemMedChem.*— 2009.— №4.— Pp.1695.
12. Patent WO №2008/008912. Antiviral agents / Schmitz F. U., Roberts C. D., Griffith R. C., Botyanszki J., Pham S. M. // 2008.
13. Patent WO №2005/020987 Heterocyclic amide derivatives which possess glycogen phosphorylase inhibitory activity / Birch A. M., Simpson I., Stocker A., Whittamore P. R. O. // 2005.
14. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Zagitov V. V., Gimalova F. A., Miftakhov M. S. New 4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides // *Chem. Heterocycl. Compd.*— 2018.— V.54, №8.— Pp.819-822.
15. Торосян С. А., Нуриахметова З. Ф., Гималова Ф. А., Егоров В. А., Мифтахов М. С. Гидразиды 4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и производные // *ЖОрХ.*— 2020.— Т.56, №9.— С.1369-1375.
16. Hu Y.Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng L.S., Lv Z.S., Xu Z., Wu X. Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity // *Eur. J. Med. Chem.*— 2017.— V.133.— Pp.255-267.
17. Олудина Ю. Н., Волошина А. Д., Кулик Н. В., Зобов В. В., Бухаров С. В., Тагашева Р. Г., Нугуманова Г. Н., Бурилов А. Р., Кравченко М. А., Скорняков С. Н., Русинов Г. Л. Синтез, токсичность и противотуберкулезная активность производных изониазида, содержащих пространственно-затрудненные фенольные фрагменты // *Химико-фармацевтический журнал.*— 2014.— Т.48, №1.— С.8-10.
18. Нечаев О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // *Tuberculosis and Lung Diseases.*— 2018.— Т.96, №8.— С.15-24.
19. Elsaman T., Mohamed M. S., Mohamed M. A. Current development of 5-nitrofur-2-yl derivatives as antitubercular agents // *Bioorganic Chemistry.*— 2019.— V.88.— Pp.102969-102984.
20. Торосян С. А., Нуриахметова З. Ф., Гималова Ф. А., Мифтахов М. С. Ароматические и гетероароматические гидразиды 4-бензил-4H-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты // *ЖОрХ.*— 2021.— Т.57, №1.— С.115-120.
21. Farghaly A.-R., Haider N., Lee D.-H. Synthesis of new PMB-substituted indoles containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole units // *J. Heterocycl. Chem.*— 2012.— V.49, №4.— Pp. 799-805.
22. Schlecker R., Thieme P.C. The synthesis of antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxypentanolamines // *Tetrahedron.*— 1988.— V.44, №11.— Pp.3289-3294.
23. Nagalakshmi G. Synthesis, antimicrobial and antiinflammatory activity of 2,5-disubstituted-
10. Malancona S., Hernando J. I. M., Attenni B., Ontoria J. M., Narjes F. [Improved modular synthesis of thieno[3,2-*b*]pyrroles and thieno[2,3-*b*]pyrroles]. *Tetrahedron Letters*, 2009, vol.50, pp. 1625-1628.
11. Hernando J. I. M., Ontoria J. M., Malancona S., Attenni B., Fiore F., Bonelli F., Koch U., Marco S. D., Colarusso S., Ponzi S., Gennari N., Vignetti S. E., Ferreira M. d. R. R., Habermann J., Rowley M., Narjes F. [Optimization of thienopyrrole-based finger-loop inhibitors of the hepatitis C virus NS5B polymerase]. *ChemMedChem.*, 2009, no.4. pp.1695-1713.
12. Schmitz F. U., Roberts C. D., Griffith R. C., Botyanszki J., Pham S. M. [Antiviral agents]. Patent WO no.2008/008912, 2008.
13. Birch A. M., Simpson I., Stocker A., Whittamore P. R. O. [Heterocyclic amide derivatives which possess glycogen phosphorylase inhibitory activity]. Patent WO no.2005/020987, 2005.
14. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Zagitov V. V., Gimalova F. A., Miftakhov M. S. [New 4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carboxamides]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, vol.54, no.8, pp. 819-822.
15. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Egorov V.A., Miftakhov M.S. [4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbohydrazides and their derivatives]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol.56, no.9, pp.1545-1549.
16. Hu Y.Q., Zhang S., Zhao F., Gao C., Feng L.S., Lv Z.S., Xu Z., Wu X. [Isoniazid derivatives and their anti-tubercular activity]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 133, pp. 255-267.
17. Oludina Yu.N., Bukharov S.V., Tagasheva R.G., Nugumanova G.N., Voloshina A.D., Kulik M.V., Zobov V.V., Burilov A.R., Kravchenko M.A., Skorniyakov S.N., Rusinov G.L. [Synthesis, toxicity, and antituberculosis activity of isoniazid derivatives containing sterically hindered phenols]. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2014, vol.48, no.1, pp.5-7.
18. Nechaev O. B. [TB situation in Russia]. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol.96, no.8, pp.15-24.
19. Elsaman T., Mohamed M. S., Mohamed M. A. [Current development of 5-nitrofur-2-yl derivatives as antitubercular agents]. *Bioorganic Chemistry*, 2019, vol. 88, pp. 102969-102984.
20. Torosyan S.A., Nuriakhmetova Z.F., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. [Aromatic and heteroaromatic 4-benzyl-4H-thieno[3,2-*b*]pyrrole-5-carbohydrazides]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2021, vol.57, no.1, pp.117-120.
21. Farghaly A.-R., Haider N., Lee D.-H. [Synthesis of new PMB-substituted indoles containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole units]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2012, vol. 49, no.4, pp. 799-805.
22. Schlecker R., Thieme P.C. [The synthesis of antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxypentanolamines]. *Tetrahedron*, 1988, vol.44, no.11, pp.3289-3294.
23. Nagalakshmi G. [Synthesis, antimicrobial and antiinflammatory activity of 2,5-disubstituted-

- 1,3,4-oxadiazoles // *Indian J. Pharm. Sci.*— 2008.— V.70, №1. Pp.49-55.
24. Xiao H., Li P., Hu J., Li R., Wu L., Guo D. Synthesis and antibacterial activity of novel 5,5'-(pyridine-2,6-diyl)bis(4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazole)-related derivatives // *Appl. Biochem. Biotechnol.*— 2014.— V.172, №4.— Pp.2188-2196.
25. Moulin A., Bibian M., Blayo A.-L., El Habnoui S., Martinez J., Fehrentz J.-A. Synthesis of 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles // *Chem. Rev.*— 2010.— V.110, №4.— Pp.1809-1827.
26. Banday M.R., Mattoo R.H., Rauf A. Synthesis, characterization and anti-bacterial activity of 5-(alkenyl)-2-amino- and 2-(alkenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles // *J. Chem. Sci.*— 2010.— V.122, №2.— Pp. 177-182.
27. Jin L., Chen J., Song B., Chen Z., Yang S., Li Q., Hu D., Xu R. Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*— 2006.— V.16, №19.— Pp.5036-5040.
28. Dolman S. J., Gosselin F., O'Shea P. D., Davies I. W. Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles // *J. Org. Chem.*— 2006.— V.71, №25.— Pp.9548-9551.
29. Mullican M. D., Wilson M. W., Connor D. T., Kostlan C. R., Schrier D. J., Dyer R. D. Design of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally active, nonulcerogenic antiinflammatory agents // *J. Med. Chem.*— 1993.— V.36, №8.— Pp.1090-1099.
30. Berks A. H. Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- β -methyl carbapenem antibiotics // *Tetrahedron.*— 1996.— V.52, №2.— Pp.331-375.
31. Агекян А. А., Мкрян Г. Г., Паносян Г. А., Сафарян А. С., Аракелян А. Г., Степанян Г. М. Синтез и антибактериальная активность новых 4-метоксифенилтетрагидропиранзамещенных 1,3,4-оксадиазолов // *ЖОрХ.*— 2020.— Т.56, №2.— С.283-289.
32. Abdel-Aziz H. A., Hamdy N. A., Farag A. M., Fakhr I. M. I. Synthesis and Reactions of 3-methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-2-carboxylic acid hydrazide: Synthesis of some new pyrazole, 1,3-thiazoline, 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives pendant to thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole moiety // *J. Chin. Chem. Soc.*— 2007.— V.54, №6.— Pp.1573-1582.
33. Торосян С. А., Нуриахметова З. Ф., Востриков Н. С., Гималова Ф. А. Производные 4-бензилтиено[3.2-*b*]пиррола, несущие остатки 1,3,4-оксадиазола и азетидинона // *ЖОрХ.*— 2021.— Т.57, №9.— С.1314-1321.
- 1,3,4-oxadiazoles]. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, vol.70, no.1. pp.49-55.
24. Xiao H., Li P., Hu J., Li R., Wu L., Guo D. [Synthesis and antibacterial activity of novel 5,5'-(pyridine-2,6-diyl)bis(4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazole)-related derivatives]. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2014, vol.172, no.4, pp. 2188-2196.
25. Moulin A., Bibian M., Blayo A.-L., El Habnoui S., Martinez J., Fehrentz J.-A. [Synthesis of 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles]. *Chemical Reviews*, 2010, vol. 110, no.4, pp.1809-1827.
26. Banday M.R., Mattoo R.H., Rauf A. [Synthesis, characterization and anti-bacterial activity of 5-(alkenyl)-2-amino- and 2-(alkenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles]. *Journal of Chemical Sciences*, 2010, vol. 122, no.2, pp. 177-182.
27. Jin L., Chen J., Song B., Chen Z., Yang S., Li Q., Hu D., Xu R. [Synthesis, structure, and bioactivity of N'-substituted benzylidene-3,4,5-trimethoxybenzohydrazide and 3-acetyl-2-substituted phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole derivatives]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, no.19, pp. 5036-5040.
28. Dolman S. J., Gosselin F., O'Shea P. D., Davies I. W. [Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 71, no.25, pp. 9548-9551.
29. Mullican M. D., Wilson M. W., Connor D. T., Kostlan C. R., Schrier D. J., Dyer R. D. [Design of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, -1,3,4-oxadiazoles, and -1,2,4-triazoles as orally active, nonulcerogenic antiinflammatory agents]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, vol. 36, no.8, pp. 1090-1099.
30. Berks A. H. [Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- β -methyl carbapenem antibiotics]. *Tetrahedron*, 1996, vol.52, no.2, pp.331-375.
31. Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Panosyan H.A., Safaryan A.S., Stepanyan H.M. [Synthesis and antibacterial activity of novel (4-methoxyphenyl)-tetrahydropyranyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles]. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2020, vol.56, no.2, pp.281-286.
32. Abdel-Aziz H. A., Hamdy N. A., Farag A. M., Fakhr I. M. I. [Synthesis and Reactions of 3-methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-2-carboxylic acid hydrazide: Synthesis of some new pyrazole, 1,3-thiazoline, 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives pendant to thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole moiety]. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2007, vol. 54, no.6, pp. 1573-1582.
33. Torosyan S. A., Nuriakhmetova Z. F., Vostrikov N. S., Gimalova F. A. *Proizvodnyye 4-benziltiyeno[3.2-*b*]pirrola, nesushchiye ostatki 1,3,4-oksadiazola i azetidiona* [Synthesis of 4-benzylthieno[3,2-*b*]pyrrol derivatives with fragments of 1,3,4-oxadiazol and azetidinone]. *Zhurnal organicheskoy khimii* [Russian Journal of Organic Chemistry], 2021, vol.57, no.9, pp.1314-1321.