

Ю. В. Карпенко, Л. О. Омелянчик

Запорізький національний університет

вул. Жуковського, 66. E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Синтез гетерилопохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів

На сучасному етапі розвитку органічної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолів з широким спектром біологічної активності. Гетероциклічні системи, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, мають багату синтетичну історію і характеризуються наявністю широкого набору методів синтезу. В оглядовій статті вперше систематизовані та узагальнені літературні джерела, які стосуються хімії гетерилопохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів як важливих синтетичних субстратів та попередників для конструювання біологічно активних речовин. Розглянуті основні підходи до синтезу даного ряду сполук, які полягають у внутрішньомолекулярній дегідратації 1,2-діацилгідразинів, взаємодії гідразидів гетерилкарбонових кислот з карбонилдихлоридом, ортоетерами, карбону (IV) сульфідом та формуванням оксадіазольного ядра на базі функціональних ацилтіосемікарбазидів та гідразонів. Вагомі акценти зосереджені на реакції циклодегідратації N,N'-діацилгідразидів з використанням дегідратуючих агентів, яка є потужним інструментом конструювання їх синтетично та біологічно привабливих похідних. Детально проаналізовані методи одержання похідних акридону, що містять 1,3,4-оксадіазольний фрагмент, окреслені їх препаративні межі та розкрито біологічний потенціал. Доречно відзначити, що процеси гетерилфункціоналізації є новими в хімії 1,3,4-оксадіазолів і дають змогу отримувати нові біоперспективні гібридні структури. Аналіз даних літератури показує, що похідні 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів розглядаються як перспективні речовини з антибактеріальною, фунгіцидною, проти-запальною, гіпоглікемічною, протималарійною активністю. Пошук біологічно активних речовин у даному ряду сполук є доцільним, має практичну і теоретичну значимість.

Ключові слова: синтез; 2,5-дизаміщені 1,3,4-оксадіазоли; біологічна активність

Y. V. Karpenko, L. O. Omelyanchik

Synthesis of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole

At the present stage of development of organic chemistry there are a lot of basic synthetic approaches to synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives with a wide spectrum of biological activity. The heterocyclic systems which contain 1,3,4-oxadiazole nucleus have a rich synthetic history and they are characterized by a wide range of methods of synthesis. In the review for the first time have been systematized and summarized literature sources for the chemistry of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole as important synthetic substrates and precursors for the design of biologically active substances. There have been considered the main approaches to synthesis of this series of compounds, which consist in the intramolecular dehydration of 1,2-diacylhydrazine, in the interaction of hydrazides of heterylcarbonic acids with carbonyl dichloride, orthoethers, carbon (IV) sulfide and in the formation of an oxadiazole nucleus based on functional acylthiosemicarbazide and hydrazone. A significant emphasis is concentrated on the cyclodehydration reaction of N,N'-diacylhydrazide using dehydrating agents, which are a powerful tool for constructing their synthetically and biologically attractive derivatives. There have been analyzed in detail the methods for the preparation of acridone derivatives which contain the 1,3,4-oxadiazole fragment, have been delineated their preparative boundaries and has been revealed the biological potential. It is important to note that the processes of heteryl functionalization are new in the chemistry of 1,3,4-oxadiazole and they allow us to obtain new bioperspective hybrid structures. Analysis of literature data shows that the derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole are considered as promising substances with antibacterial, fungicidal, anti-inflammatory, hypoglycemic, antimalarial activity. The search for biologically active substances in this series of compounds is expedient and has practical and theoretical significance.

Key words: synthesis; 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole; biological activity

Ю. В. Карпенко, Л. А. Омелянчик

Синтез гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов

На современном этапе развития органической химии известно много основных синтетических подходов к синтезу производных 1,3,4-оксадиазолов с широким спектром биологической активности. Гетероциклические системы, содержащие 1,3,4-оксадиазольное ядро, имеют богатую синтетическую историю и характеризуются наличием широкого набора методов синтеза. В обзорной статье впервые систематизированы и обобщены литературные источники, касающиеся химии гетерилпроизводных 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов как важных синтетических субстратов и предшественников для конструирования биологически активных веществ. Рассмотрены основные подходы к синтезу данного ряда соединений, которые заключаются во внутримолекулярной дегидратации 1,2-диацилгидразинов, взаимодействии гидразидов гетерилкарбоновых кислот с карбонилдихлоридом, ортоэфирами, карбон (IV) сульфидом и формированием оксадиазольного ядра на базе функциональных ацилтіосемікарбазидов и гідразонів. Весомые акценты сосредоточены на реакции циклодегідратації N,N'-діацилгідразидів с использованием дегідратуєчих агентів, которые являются мощным инструментом конструирования их синтетически и биологически привлекательных производных. Подробно проанализированы методы получения производных акридона, содержащих 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, очерчены их препаративные границы и раскрыт биологический потенциал. Уместно отметить, что процессы гетерилфункціоналізації являються новими в хімії 1,3,4-оксадиазолов и позволяют получать новые биоперспективные гибридные структуры. Анализ данных литературы показывает, что производные 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов рассматриваются как перспективные вещества с антибактериальной, фунгицидной, противовоспалительной, гипогликемической, противомаларийной активностью. Поиск биологически активных веществ в данном ряду соединений целесообразен и имеет практическую и теоретическую значимость.

Ключевые слова: синтез; 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы; биологическая активность

Однією з важливих проблем медичної та органічної хімії є створення нових високоактивних і безпечних лікарських субстанцій. Обґрунтування пошуку зумовлюється також наявністю в деяких випадках в існуючих препаратах небажаних побічних ефектів та набуттям резистентності мікроорганізмів. Для створення біоактивних молекул застосовуються не лише речовини природного походження, а й нові синтезовані речовини та хімічна модифікація вже існуючих активних сполук.

На сучасному етапі розвитку органічної хімії відомо багато основних синтетичних підходів до синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолів з широким спектром біологічної дії. Цей огляд є першою спробою за останні десятиліття узагальнення літературних джерел за синтетичного та біологічного потенціалу гетеролопохідних 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів.

1,3,4-Оксадіазол є гетероциклічною сполукою, що містить атом Оксигену і два атоми Нітрогену в п'ятичленному кільці. Гетероцикл отримують з фурану шляхом заміщення двох метинових груп (=CH) на два атоми Нітрогену типу піридину (-N=). Існує три відомих ізомери: 1,2,4-оксадіазол, 1,2,3-оксадіазол і 1,2,5-оксадіазол. Проте, 1,3,4-оксадіазол і 1,2,4-оксадіазол більш відомі і широко вивчаються дослідниками через свої важливі хімічні і біологічні властивості [1, 2].

Серед гетероциклічних сполук 1,3,4-оксадіазол став важливим каркасом для розробки нових лікарських засобів. Сполуки, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, мають широкий спектр біологічної активності, включаючи антибактеріальну [3], фунгіцидну [4], протизапальну [5], анестезуючу [6], антивірусну [7], протиракову [8], антигіпертензивну [9], протисудомну [10] та гіпоглікемічну активність [11]. У ряду похідних, що містять 1,3,4-оксадіазол, також відомі сполуки з потужним арсеналом селективної біологічної дії. Зокрема, на теперішній час використовуються в клінічній медицині: антиретровірусний агент – Raltegravir [12], протираковий агент – Zibotentan [13], транквілізуючий препарат – Fenadiazole [14], інгібітор 5-ліпоксигенази – МК-0633 [15], антигіпертензивний засіб – Nesapidil [16], антибіотик – АВТ-751-oxadiazole і Furamizole [17]. Значна кількість представників даного типу сполук характеризується вираженою бактерицидною дією на мікроорганізми [18], що перебувають у фазі росту.

Це пов'язується з їхньою здатністю інгібувати біосинтез компонентів клітинної стінки бактеріальної клітини, у регуляції якої бере участь специфічний ензим – транспептидаза [19]. Завдяки структурній подібності пеніцилінів до пептидного субстрату ферменту антибіотик конкурує з ним за активний центр транспептидази. Взаємодія молекули антибіотика з активним центром ензиму є незворотною реакцією. Дія 1,3,4-оксадіазолів на бактеріальну клітину також пов'язана з прямим впливом на синтез компонентів клітинної мембрани [5, 17, 19].

Гетероциклічні системи, що містять 1,3,4-оксадіазольне ядро, мають багату синтетичну історію і характеризуються наявністю широкого набору методів синтезу. Враховуючи актуальність досліджень 1,3,4-оксадіазолів, а також позитивну тенденцію до їх подальшого розвитку, доцільними були систематизація та узагальнення літературних джерел щодо методів синтезу та аспектів їх біологічної дії.

1. Дегідратація 1,2-діацилгідразинів [20].

Одним із поширених методів синтезу 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів є реакція циклодегідратації N,N'-діацилгідразидів з використанням у якості дегідратуючих агентів фосфор (V) трихлорокисиду, сульфатної кислоти, поліфосфатної кислоти (ПФК/РРА), трифлуороацетатної кислоти, фосфор (V) хлориду, фосфор (V) оксиду, тіонілхлориду, пропілфосфорного ангідриду (T₃P). У деяких випадках використовують більш м'які реагенти, такі як похідні карбодііміду, TsCl/піридин, хлористий триметилсиліл та інші [1, 3-5].

У реакції гідразиду **1** з хлороацетилхлоридом у присутності N-метилморфоліну утворюється відповідний 1,2-діацилгідразин **2** (вихід – 84 %). При подальшому кип'ятінні сполуки **2** в середовищі фосфору (V) трихлорокисиду було виділено 2-(хлорометил)-5-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол **3** (вихід – 80 %) (схема 1) [21].

У роботі [22] 1,3,4-оксадіазоли одержували циклізацією заміщених N,N'-діацилгідразидів β-карболіну **5** в середовищі ПФК нагріванням до 100-110°C впродовж 3 годин (схема 2).

Діацилгідразиди **5** є проміжними сполуками, які під дією дегідратуючих агентів відщеплюють молекулу води при внутрішньомолекулярній циклодегідратації з утворенням 1,3,4-оксадіазолів. Так, у роботі [23] описано спосіб одержання 4-((1-

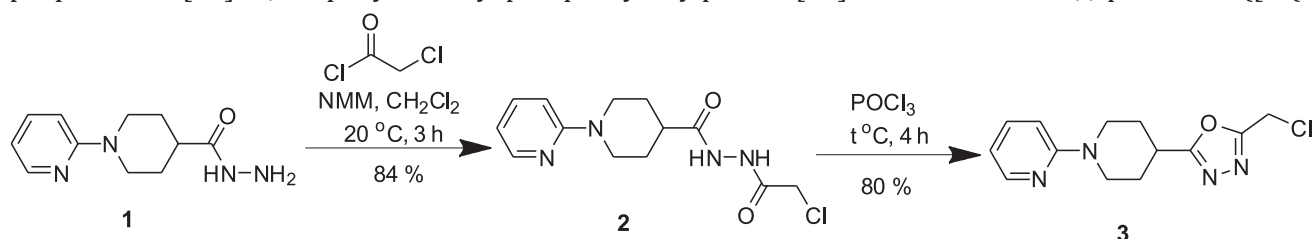


Схема 1

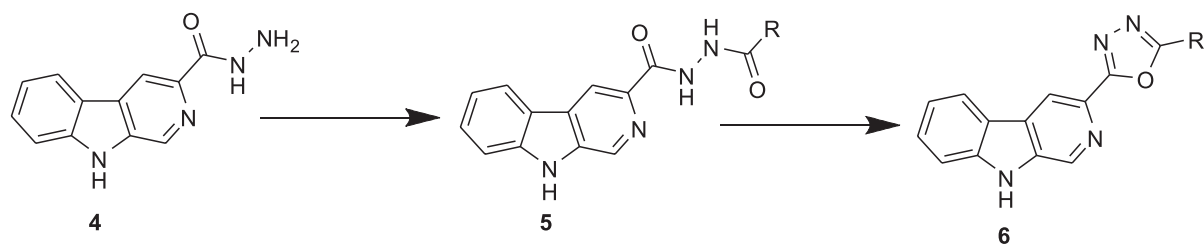


Схема 2

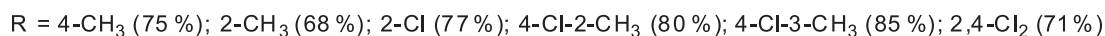
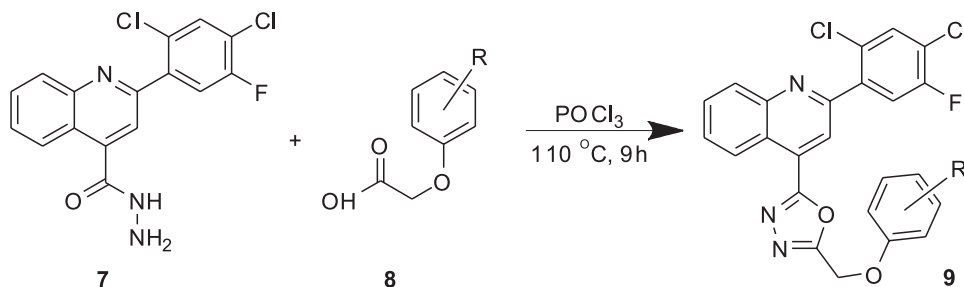


Схема 3

метилоксиарил)]-1,3,4-оксадіазол-2-іл)хінолінів **9** у дві стадії з гідразиду (2-(2,4-дихлоро-5-флуорофеніл)-4-хінолін)карбонної кислоти **7** та арил-оксіяцетатної кислоти **8** (схема 3).

У роботі [24] описано метод синтезу незаміщених оксадіазолів, який полягає у кип'ятінні 3-хлоробензо[*b*]тіофен-2-карбогідразиду **10** в надлишку метанової кислоти з утворенням 3-хлоро-2-(*N*-формілгідразид)бензо[*b*]тіофен **11** та подальшою циклізацією у суміші P₂O₅ в середовищі ксилолу з утворенням 2-(3-хлоро-1-бензотіофен-2-іл)-1,3,4-оксадіазолу **12** (схема 4).

Співробітниками Курського державного університету [25] було синтезовано 5-([9-оксоакридин-10(9H)-іл]метил)-1,3,4-оксадіазол **15** реакцією циклогідратації *N*'-форміл-2-[9-оксоакридин-10(9H)-іл]ацетогідразиду **14** при температурі 110 °C

впродовж 4 год (вихід – 85 %) (схема 5). Цей метод дозволив синтезувати в м'яких умовах з високими виходами та чистотою похідні акридону, що містять 1,3,4-оксадіазольний фрагмент. Вихідний *N*'-форміл-2-[9-оксоакридин-10(9H)-іл]ацетогідразид **14** синтезовано приєднанням до гідразиду **13** нуклеофільного реагенту по карбонільній групі метанової кислоти з подальшим відщепленням води від отриманого тетраедричного інтермедіату.

При нагріванні 2-(2-(оксо-9(H)-тіооксантен-2-ілокси)ацетил)-*N*-феніл-гідразинкарбоксоамідом **17** до 120 °C в середовищі фосфатної кислоти синтезовано відповідний 1,3,4-оксадіазоламін **18** з виходом 37 % [26] (схема 6).

2. Реакції гідразидів гетерилкарбонних кислот з карбонілхлоридом. Елегантним є метод [27], запропонований для синтезу мезоіонної

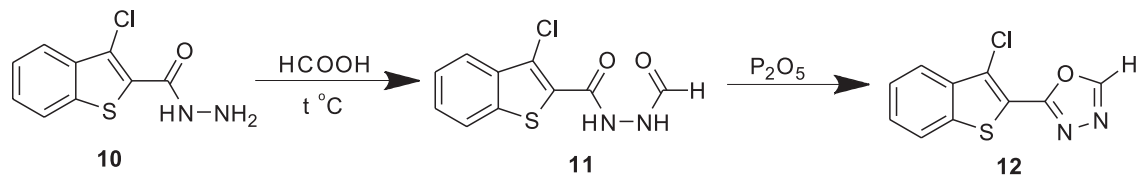


Схема 4

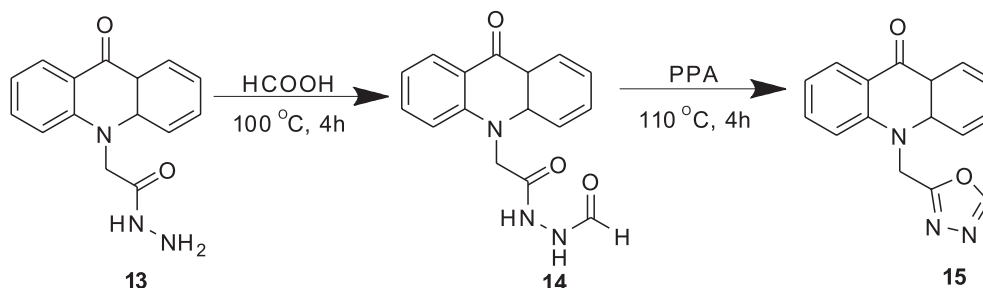


Схема 5

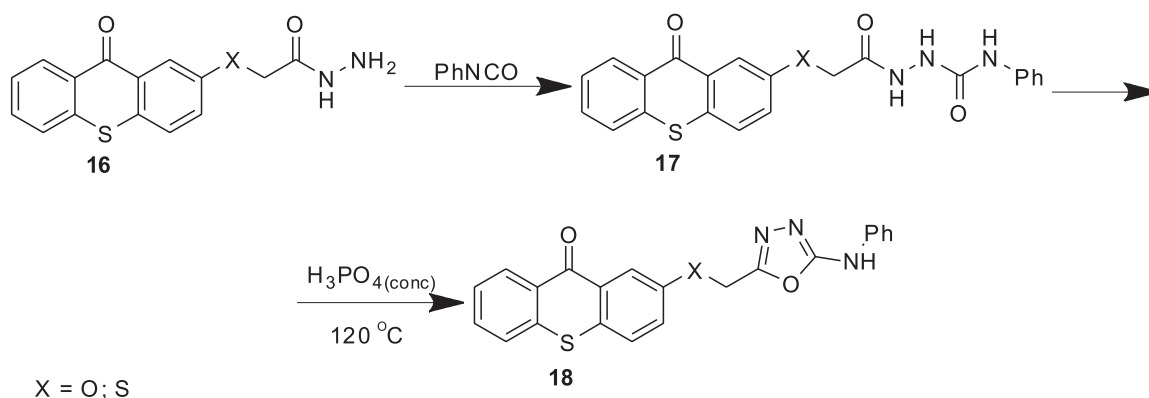


Схема 6

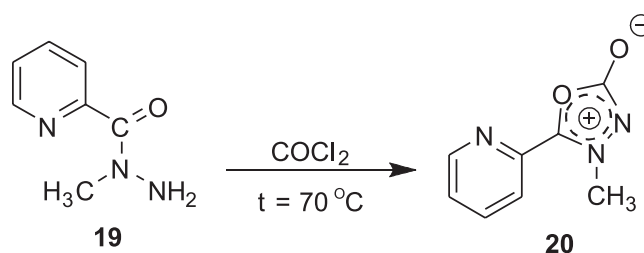


Схема 7

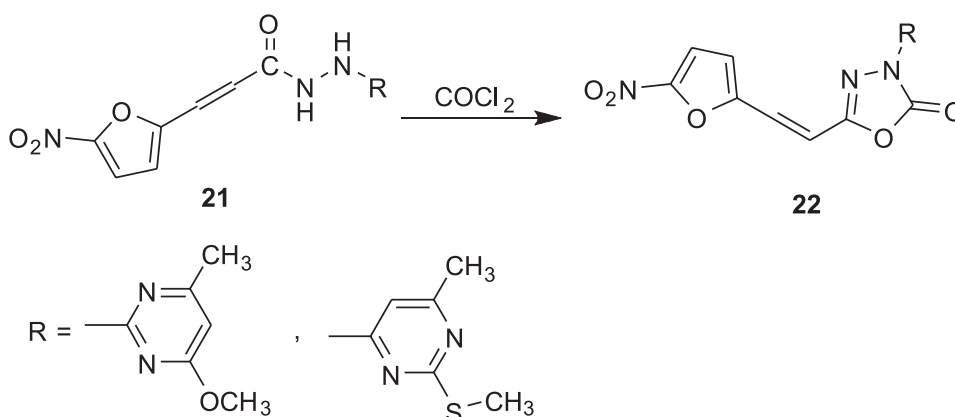


Схема 8

сполуки, а саме внутрішньої солі 4,5-дигідро-3-метил-5-оксо-2-піридин-1,3,4-оксадіазолу **20**. В його основі лежить використання термічної циклізації N-метилпіколіногідрозиду **19** з карбонілдіхлоридом (схема 7).

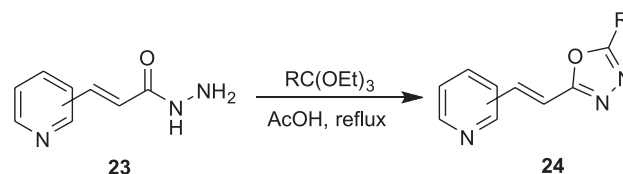
У роботі [28] запропоновано метод синтезу, що дозволяє отримати відповідний конденсований оксадіазолон **22** при обробці сполуки **21** карбонілдіхлоридом (схема 8).

3. Ортоетери і гідрозиди гетерилкарбонових кислот. Відповідні гідрозиди карбонових кислот **23** з надлишком триетилортоетерів в ацетатній кислоті дають серію похідних піридину **24** з 1,3,4-оксадіазольним ядром (вихід – 69-94 %) [29]. Триетилортоетери відіграють подвійну роль як синтони введення атома Карбону до гетероциклу та високотемпературного розчинника (схема 9).

4. Окиснення і дегідратація гідрозонів. Використання оцтового ангідриду дозволило про-

вести внутрішньомолекулярну циклізацію гідрозонів карбонових кислот у відповідні гетероцикли. У роботі [30] автори наводять синтез 1-(5-(2-хлоро-6-метилхінолін-3-іл)-2-(піридин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл) метанону **26** шляхом кип'ятіння впродовж 5 год вихідного гідрозону **25** з надлишком оцтового ангідриду (вихід – 70 %) (схема 10).

У роботі [31] описаний метод синтезу сполук **28** з достатніми виходами в умовах кип'ятіння N-ацилгідрозону **27** з оцтовим ангідридом (схема 11).



Py = 2-Py, 3-Py, 4-Py.
R = Me, Et, Ph.

Схема 9

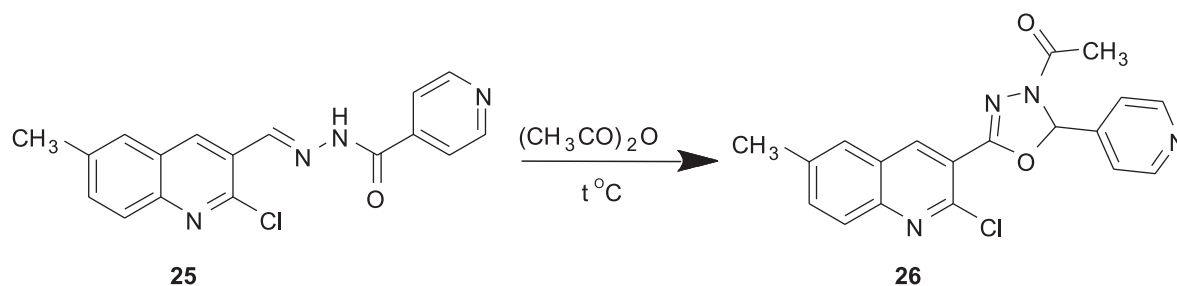


Схема 10

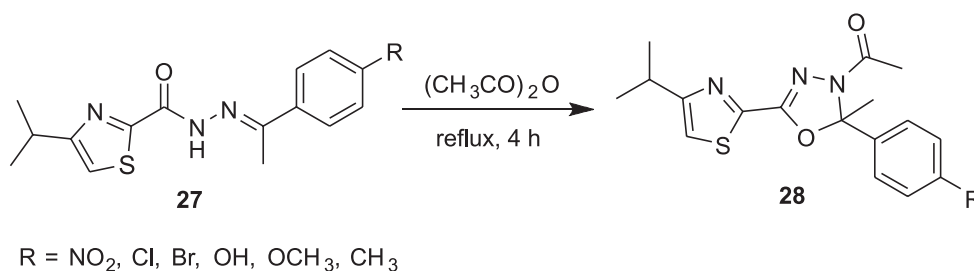


Схема 11

У класичних підходах N-ацилгідрозони зазвичай доволі нестійкі під дією сильних окиснювальних агентів – бром, гідраргірум (II) оксиду, калію перманганату. Інші більш м'які окиснювальні агенти з'явилися в останні роки, а саме церію амонію нітрат, купрум (II) трифлуорометансульфонат, хлороамін-Т, трихлороізоціанурова кислота і гіпервалентний йод.

Гуїн і співавтори [32] дослідили купрум(II)-каталізовану «клік-реакцію» з одержанням низки нових несиметричних 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів **30**. За допомогою купрум (II) трифлуорометансульфонату відбувається окисна функціоналізація С-Н зв'язку з формуванням нового С-О зв'язку в N-гетериліліденароїлгідрозиді **29** (схема 12).

В. Доброта і співавтори [33] наводять синтез 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів **32**, які зазвичай отримують шляхом окисної циклізації N-ацилгідрозонів **31** за рахунок використання надлишку періодату Десса – Мартіна в м'яких умовах (схема 13).

На схемі 13 наведений синтез гетерилопохідного 1,3,4-оксадіазолу **35** через стадію утворення гідрозону **34**. Для цього сполуку **33** піддають взаємодії з заміщеними бензальдегідами в присутності каталітичної кількості піперидину при 70 °С, отримуючи аміно-N-R¹-бензиліден-6-(трифлуорометил)нікотиногідрозид **34**, який у присутності йоду і калію карбонату в середовищі ДМСО при 100 °С перетворюється на сполуку **35** (вихід – 72-85 %) (схема 14) [34].

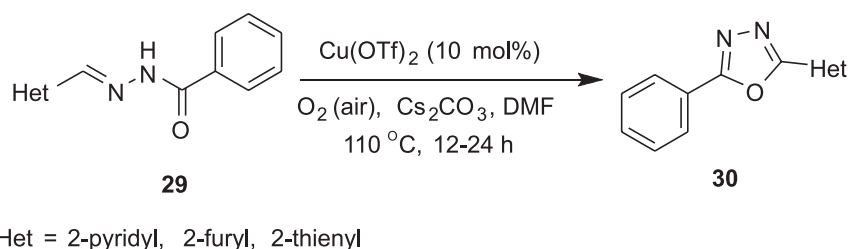
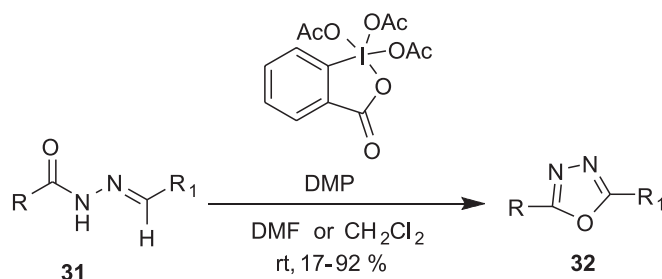


Схема 12



R = 2-furyl, 4-pyridyl, 3-chloro-benzo[b]thien-2-yl
R₁ = 2-furyl, 2-thienyl, 4-pyridyl, 3-thienyl

Схема 13

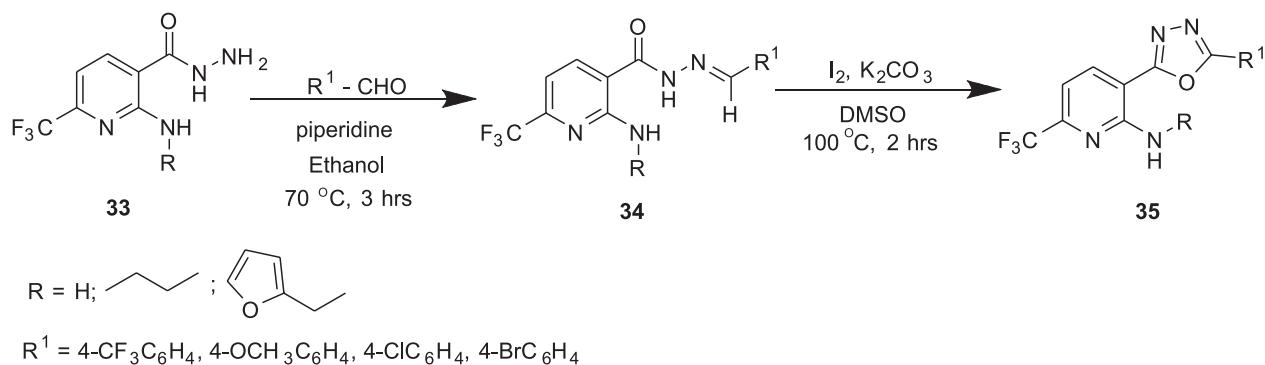


Схема 14

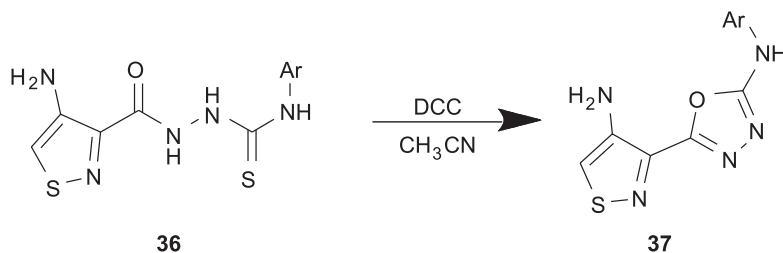


Схема 15

5. Відщеплення гідрогеносульфїду від ацилтіосемікарбазидів. У роботі [35] описаний спосіб одержання 1,3,4-оксадіазоламінів **37**, заснований на взаємодії ацилтіосемікарбазидів **36** з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом (DCC). Реакція перебігає у середовищі безводного ацетонїтрилу протягом 3 год (схема 15).

Іншим методом одержання 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-амінів є реакція, заснована на внутрішньомолекулярній циклодегідратації відповідних N¹-ацил-N⁴-заміщених семікарбазидів у середовищі різних дегідратуючих реагентів: сульфатної кислоти, фосфор (V) трихлорооксиду, поліфосфатної кислоти та ін. [1, 3, 36].

З метою створення ефективного протизапального засобу для селективного інгібування циклооксигенази-2 було синтезовано сполуку **40** на основі

взаємодії 2-(3-оксо-5,6-дифеніл-1,2,4-триазин-2(3H)-іл)ацетогїдразиду **38** з різними арилїзотіоціанатами в етанолі. Відповідні тіосемікарбазиди **39** було піддано окиснювальній циклізації до 5-ариламіно-1,3,4-оксадіазолу **40** шляхом відщеплення гідрогеносульфїду з використанням йоду в калію йодиді в спиртовому лужному середовищі (вихід – 65 %) (схема 16) [37].

6. Реакції гїдразидів карбонових кислот з карбон (IV) сульфїдом. Одним із добре відомих способів синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-тіолів є циклізація гїдразидів карбонових кислот під дією карбон (IV) сульфїду [3, 38].

Кип'ятінням 9-оксо-9,10-дигїдроксіакридин-2-карбогїдразиду **41** і карбон (IV) сульфїду з лугом в етанолі впродовж 24 год було отримано 2-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)акридин-9(10H)-он **42** (вихід – 87 %) [38] (схема 17).

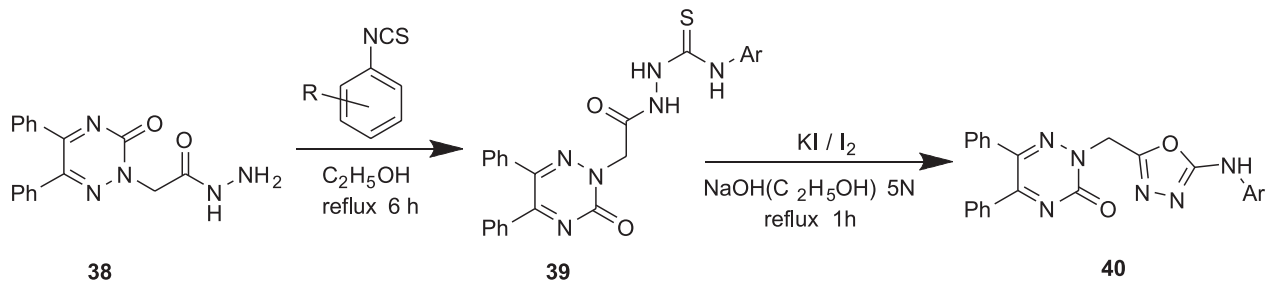


Схема 16

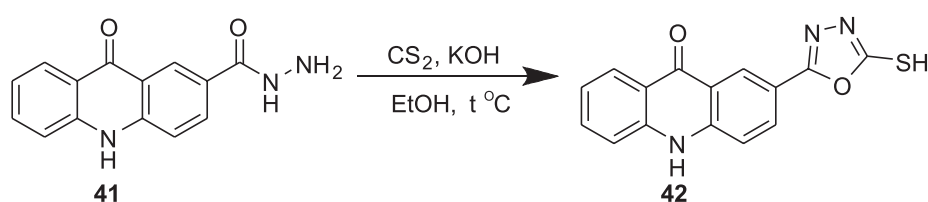


Схема 17

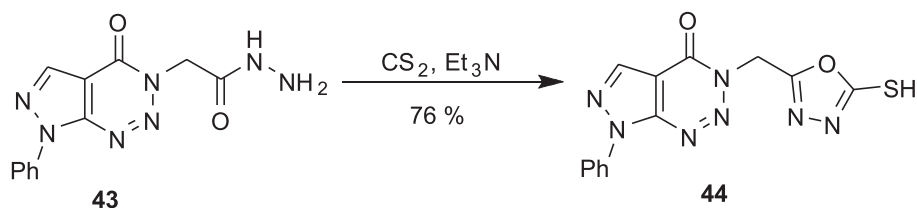


Схема 18

У роботі [39] гідрозид **43** в реакції з карбон (IV) сульфідом було використано для синтезу піразолотриазину **44**, що містить при атомі N-3 – (5-сульфаніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метильний фрагмент (схема 18).

Магістральний шлях синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-тіолів **46** включає реакцію між ацилгідрозидом **45** і карбон (IV) сульфідом у лужному розчині спирту з подальшим підкисленням реакційної суміші (схема 18). Для сполук **46** відоме існування тіон-тіольної таутомерії, одна з форм якої зазвичай переважає (тіонна форма у твердому стані) [40].

Цим шляхом отримують сполуки (**47**) [41], (**48**) [42], (**49**) [43], (**50**) [44] і (**51**) [45], що показано на схемі 19.

7. Інші методи синтезу. І. Керімовим і його колегами [46] синтезовано велику серію 2-аміно-1,3,4-оксадіазолів **53** на основі 2-(2-(4-R-феніл)-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)ацетогідрозидів **52** (вихід – 33-60 %) (схема 20).

Запропоновано новий спосіб синтезу 2-[5-(4-хлорофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]піридину **55** з 2-(2H-тетразоло-5-іл)піридину **54** і 4-хлоробензоїлхлориду з використанням цинку броміду в піридині (в середовищі азоту) при температурі кипіння [47] (схема 21).

Здатність високоелектрофільної гетерокумуленової NCS-групи до реакції конденсації було успішно використано для синтезу ацилтіосемікарбазидів при отриманні 1,3,4-оксадіазолів. Авторами [48] показано, що сполука **56** та її заміщені

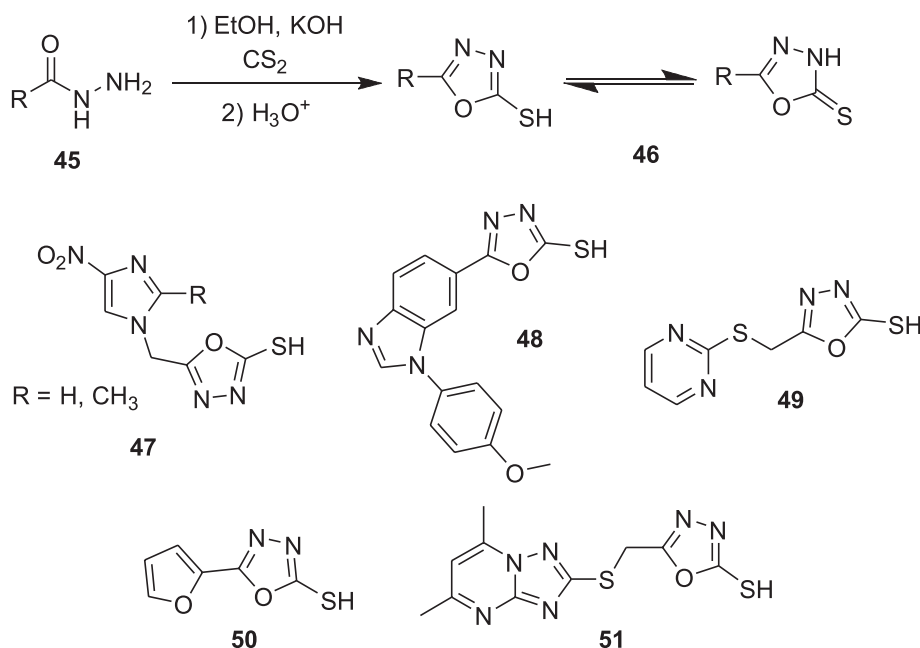


Схема 19

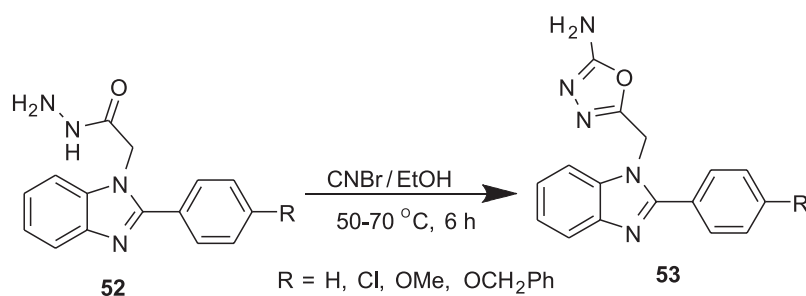


Схема 20

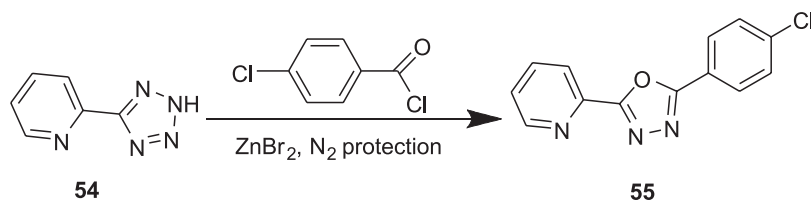


Схема 21

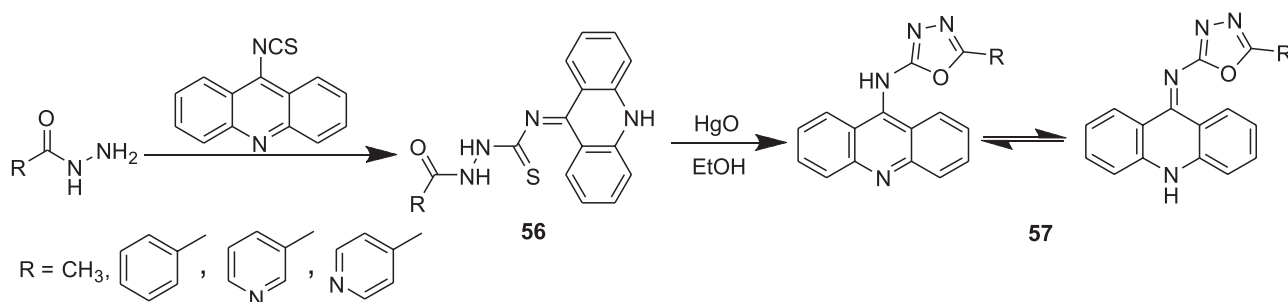


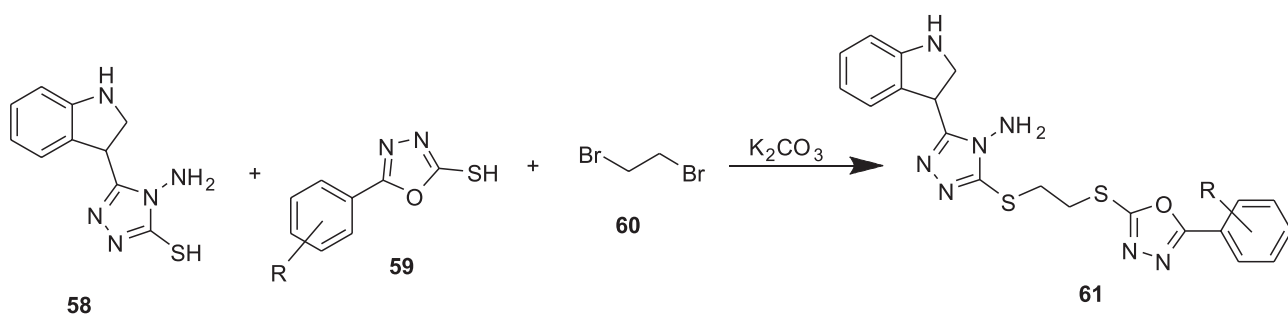
Схема 22

при перемішуванні з гідраргірум (II) оксидом в абсолютному етанолі перетворюються на відповідні 1,3,4-оксадіазоли **57** (схема 22).

Група авторів [49] пропонує сучасний, ефективний трикомпонентний синтез нових основ Шиффа **61** для отримання серії похідних індолу, що містять 1,3,4-оксадіазольний фрагмент (схема 23). Вихідні сполуки цього ряду проявляють антибактеріальну активність проти чотирьох патогенних штамів, а саме *E. coli* (ATCC 35218), *B. sub-*

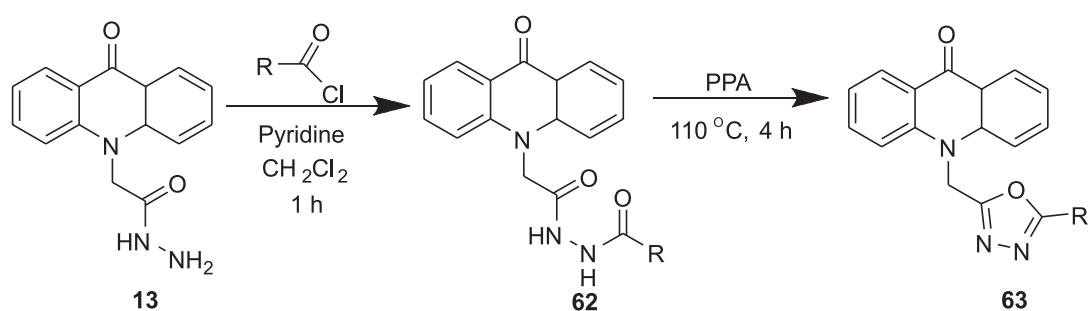
tilis (ATCC 6633), *Ps. subtilis* (ATCC 27853), і *St. aureus* (ATCC 6538).

Сучасним методом синтезу гетерилопохідних 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів, що проявляють біологічну властивість, а саме – протиракову, антивірусну, протитурбекульозну та антибактеріальну, є праці вчених Курського державного університету [50]. Метод полягає в ацилюванні гідрозиду акридиноацетатної кислоти **13** заміщеними бензоїлхлоридами в присутності піридину і ди-



R = H; 4-OCH₃; 2,4-CH₃; 2-CH₃; 2-OC₂H₅

Схема 23



R = Ph; 2-FC₆H₄; 2-ClC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 4-MeC₆H₄;

Схема 24

хлорометану впродовж 2 год та наступною внутрішньомолекулярною циклізацією під дією дегідратуєчого агента поліфосфатної кислоти (вихід – 92-96 %) (схема 24) [50, 51].

Ці сполуки за рахунок доволі високої молекулярної маси, плоского трициклічного акридонового ядра, гідрофільності за рахунок циклічної кетогрупи ($C_9=O$) і залишку оцтової кислоти мають безліч унікальних фармакологічних властивостей [52]. Наявність 1,3,4-оксадіазольного фрагмента, пов'язаного через метиленовий місток, посилює протівірусну та антибактеріальну активність сполуки та зменшує гостру токсичність і мінімальні

побічні дії. Пошук біологічно активних речовин у даному ряду сполук є доцільним, має практичну і теоретичну значимість.

Висновки

1. Узагальнені та систематизовані оригінальні праці, які стосуються методів синтезу гетеролопохідних 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів.

2. Аналіз викладеного матеріалу показує важливість та реальну перспективу подальшого розвитку цього сегменту хімії азотовмісних гетероциклів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- 1,3,4-Oxadiazole : A potent drug candidate with various pharmacological activities / Nagaraj, K. C. Chaluvairai, M. S. Niranian, Kiran S. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 3, Issue 3. – P. 9–16.
- Oxadiazoles in medicinal chemistry / J. Boström, A. Hogner, A. Llinàs et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, Issue 5. – P. 1817–1830. doi: 10.1021/jm2013248
- Gaonkar, S. L. Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]phenyl]-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles / S. L. Gaonkar, K. M. Rai, B. Prabhuswamy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 41, Issue 7. – P. 841–846. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.03.002
- Synthesis, Fungicidal Activity, and 3D-QSAR of Pyridazinone-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles / X. J. Zou, L. H. Lai, G. Y. Jin et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – Vol. 50, Issue 13. – P. 3757–3760. doi: 10.1021/jf0201677
- Review exploring antiinflammatory potential of 1,3,4-oxadiazole derivatives as promising lead / S. Bala, V. Saini, S. Kamboj et al. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2012. – Vol. 17, Issue 2. – P. 84–89.
- Husain, A. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties / A. Husain, M. Ajmal // *Acta Pharmaceutica.* – 2009. – Vol. 59, Issue 2. doi: 10.2478/v10007-009-0011-1
- Pat. WO2004101512 A2. Naphthyridine integrase inhibitors / Johns B. A. ; Smithkline Beecham Corporation. – declared 12.05.2004 ; published 25.11.2004.
- Synthesis and in vitro Antitumor Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Based on Benzisoselenazolone / Z. H. Luo, S. Y. He, B. Q. Chen et al. // *Chem. and Pharm. Bull.* – 2012. – Vol. 60, Issue 7. – P. 887–891. doi: 10.1248/cpb.c12-00250
- Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives : potential antihypertensive agents / K. A. Ali, E. A. Ragab, T. A. Farghaly et al. // *Acta Pol. Pharm.* – 2011. – Vol. 68, Issue 2. – P. 237–247.
- Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists / A. Zarghi, S. A. Tabatabai, M. Faizi et al. // *Bioorg. & Medicinal Chem. Lett.* – 2005. – Vol. 15, Issue 12. – P. 3126–3129. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.04.018
- Girges, M. M. Synthesis and pharmacological evaluation of novel series of sulfonate ester-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives with antidiabetic hypoglycemic activity / M. M. Girges // *Arzneimittelforschung.* – 1994. – Vol. 44, Issue 4. – P. 490–495
- 3-Aryl-2-(3'-substituted-1',2',4'-oxadiazol-5'-yl)tropane analogs of cocaine: affinities at the cocaine binding site at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters / F. I. Carroll, J. L. Gray, P. Abraham et al. // *J. of Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, Issue 20. – P. 2886–2890. doi: 10.1021/jm00072a007
- Savarino, A. A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors / A. Savarino // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2006. – Vol. 15, Issue 12. – P. 1507–1522. doi: 10.1517/13543784.15.12.1507
- James, N. D. Zibotentan / N. D. James, J. W. Growcott // *Drugs Future.* – 2009. – Vol. 34, Issue 8. – 624 p. doi: 10.1358/dof.2009.034.08.1400202
- Brandenberger, H. *Clinical Biochemistry : Analytical Toxicology for Clinical, Forensic and Pharmaceutical Chemists* / H. Brandenberger, R. A. A. Maes // Walter de Gruyter : Berlin, 1997. – P. 509–542
- The Discovery of Setileuton, a Potent and Selective 5-Lipoxygenase Inhibitor / Y. Ducharme, M. Blouin, C. Brideau et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 1, Issue 4. – P. 170–174. doi: 10.1021/ml100029k
- 3,3-Diphenyl-3-(2-alkyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propylcycloalkylamines, a novel series of antiarrhythmic agents / G. W. Adelstein, C. H. Yen, E. Z. Dajani et al. // *J. Med. Chem.* – 1976. – Vol. 19, Issue 10. – P. 1221–1225. doi: 10.1021/jm00232a010
- Pat. WO2004052280 (2004). Anti-angiogenic compounds and their use in cancer treatment / Piatnitski E., Kiselyov A., Doody J. et al. ; Imclone Systems Incorporated. – declared 05.12.2003 ; published 24.06.2004.
- Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology / S. Ghafourian, N. Sadeghifard, S. Soheili et al. // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2015. doi: 10.21775/cimb.017.011
- Несынов, Е. П. Химия производных 1,3,4-оксадиазола / Е. П. Несынов, А. П. Греков // *Успехи химии.* – 1964. – Т. 33, № 10. – С. 1184–1197.
- Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists / D. M. Beal, J. S. Bryans, P. S. Johnson et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, Issue 45. – P. 5913–5917. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.08.011
- Del Giudicem, M. R. New tetracyclic compounds containing the β -carboline moiety / M. R. Del Giudice, F. Gatta, G. Settimj // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27, Issue 4. – P. 967–973. doi: 10.1002/jhet.5570270427
- Antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing oxadiazoles / M. S. Karthikeyan, D. J. Prasad, M. Mahalinga et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, Issue 1. – P. 25–31. doi: 10.1016/j.ejmech.2007.03.013
- Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene / A. H. K. Sharba, R. H. Al-Bayati, M. Aouad et al. // *Molecules.* – 2005. – Vol. 10, Issue 9. – P. 1161–1168. doi: 10.3390/10091161
- Сысоев, П. И. Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты : дис. ... канд. х-м. наук : 02.00.03 / П. И. Сысоев. – Москва, 2015. – 140 с.
- Al-Araji, S. M. Synthesis and characterization of new heterocyclic thioxanthone derivatives / S. M. Al-Araji, R. S. Dawood // *J. Baghdad Sci.* – 2013. – Vol. 10, Issue 3. – P. 779–791.
- Эльдерфильд, Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфильд. – Москва : Иностранная литература, 1961. – Т. 7. – 499 с.
- Sugihara, A. Synthesis of Nitrofurans Derivatives. Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles / A. Sugihara // *Yakugaku zasshi.* – 1966. – Vol. 86, Issue 6. – P. 496–504. doi: 10.1248/yakushi1947.86.6_496

29. Kudelko, A. Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethylorthoesters / A. Kudelko, W. Zielinski // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53, Issue 1. – P. 76–77. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.10.152
30. Desai, N. C. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives / N. C. Desai, A. M. Dodiya // *J. S.Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 18, Issue 5. – P. 425–431. doi: 10.1016/j.jscs.2011.09.005
31. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents / G. V. S. Kumar, Y. Rajendraprasad, B. P. Mallikarjuna et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, Issue 5. – P. 2063–2074. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.045
32. Cu(II) Catalyzed imine C–H functionalization leading to synthesis of 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles / S. Guin, T. Ghosh, S. K. Rout et al. // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13, Issue 22. – P. 5976–5979. doi: 10.1021/ol202409r
33. Convenient preparation of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles promoted by Dess–Martin reagent / C. Dobrotã, C. C. Paraschivescu, I. Dumitru et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50, Issue 17. – P. 1886–1888. doi: 10.1016/j.tetlet.2009.02.054
34. Synthesis of novel nicotinohydrazide and (1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine derivatives as potential anticancer agents / R. N. Kumar, Y. Poornachandrab, P. Nagendera et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, Issue 19. – P. 4829–4831. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.020
35. Novel derivatives of 1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays / A. S. Kiselyov, M. N. Semenova, N. B. Chernyshova et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, Issue 5. – P. 1683–1697. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.12.072
36. Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles / N. N. Farshori, M. R. Banday, A. Ahmad et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Issue 6. – P. 1933–1938. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.126
37. Design, synthesis, evaluation and molecular modelling studies of some novel 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-ones bearing five-member heterocyclic moieties as potential COX-2 inhibitors : A hybrid pharmacophore approach / A. G. Banerjee, N. Dasa, S. A. Shengulec et al. // *Bioorg. Chem.* – 2016. – Vol. 69. – P. 102–120. doi: 10.1016/j.bioorg.2016.10.003
38. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents / J. Salimon, N. Salih, E. Yousef et al. // *Arab. J. Chem.* – 2010. – Vol. 3, Issue 4. – P. 205–210. doi: 10.1016/j.arabj.2010.06.001
39. Гуренко, А. О. Властивості піразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4-онів та продукти їх перетворень : дис. ... канд. хім. наук : 02.00.10 / А. О. Гуренко. – Київ, 2015. – 135 с.
40. Koparır, M. 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism / M. Koparır, A. Çetin, A. Cansız // *Molecules.* – 2005. – Vol. 10, Issue 2. – P. 475–480. doi: 10.3390/10020475
41. Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents / M. Vosooghi, T. Akbarzadeh, A. Fallah et al. // *J. Sci. Islam. Repub. Iran.* – 2005. – Vol. 16, Issue 2. – P. 145–151.
42. Design, synthesis and structure-activity relationships of 1,3,4-oxadiazole derivatives as novel inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β / M. Saitoh, J. Kunitomo, E. Kimura et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, Issue 5. – P. 2017–2029. doi: 10.1016/j.bmc.2009.01.019
43. Kaplancikli, Z. A. Synthesis of some oxadiazole derivatives as new anticandidal agents / Z. A. Kaplancikli // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, Issue 12. – P. 7662–7671. doi: 10.3390/molecules16097662
44. Amir, M. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl] acetic acid derivatives / M. Amir, K. Shikha // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2004. – Vol. 39, Issue 6. – P. 535–545. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.02.008
45. Syntheses of diheterocyclic compounds based on 2-thioacetohydrazide-5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine / Z. M. Liu, Q. Chen, C. N. Chen et al. // *Molecules.* – 2008. – Vol. 13, Issue 6. – P. 1353–1360. doi: 10.3390/molecules13061353
46. Design and one-pot and microwave-assisted synthesis of 2-amino/5-aryl-1,3,4-oxadiazoles bearing a benzimidazole moiety as antioxidants / I. Kerimov, G. Ayhan-Kilcigil, E. D. Özdamar et al. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2012. – Vol. 345, Issue 7. – P. 549–556. doi: 10.1002/ardp.201100440
47. Haiyan, Y. Study on a novel emitter based on rhenium complex : Synthesis, molecular structure, photophysical feature and electroluminescence performance / Y. Haiyan, K. Kaichang, P. Wan // *J. of Luminescence.* – 2013. – Vol. 143. – P. 63–70. doi: 10.1016/j.jlumin.2013.04.034
48. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties / Z. Fröhlichova, J. Tomascikova, I. Imrich et al. // *Heterocycles.* – 2009. – Vol. 77, Issue 2. – 1019 p. doi: 10.3987/COM-08-S(F)80
49. Ultrasound-assisted, one-pot, three-component synthesis and antibacterial activities of novel indole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole moieties / Z. Shi, Z. Zhao, M. Huang et al. // *Comptes Rendus Chimie.* – 2015. – Vol. 18, Issue 12. – P. 1320–1327. doi: 10.1016/j.crci.2015.09.005
50. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety / T. N. Kudryavtseva, P. I. Sysøev, S. V. Popkov et al. // *Russian Chemical Bulletin.* – 2015. – Vol. 64, Issue 6. – P. 1341–1344. doi: 10.1007/s11172-015-1015-2
51. Lamanov, A. Y. Synthesis of new acridines with fluorine-containing 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazole fragment / A. Y. Lamanov, T. N. Kudryavtseva // *J. Fluorine Notes.* – 2015. – P.1–2. doi: 10.17677/fn20714807.2015.02.01
52. Омелянчик, Л. А. Синтез, свойства и биологическая активность N- и S-замещенных акридина, хинолина, пиридина : дис. ... докт. фармац. наук : 15.00.02 / Л. А. Омелянчик. – Запорожье, 1991. – 367 с.

References

- Nagaraj, Chaluvaraiu, K. C., Niranian, M. S., Kiran S. (2011). 1,3,4-Oxadiazole: A potent drug candidate with various pharmacological activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (3), 9–16.
- Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., Plowright, A. T. (2012). Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55 (5), 1817–1830. doi: 10.1021/jm2013248
- Gaonkar, S. L., Rai, K. M. L., Prabhswamy, B. (2006). Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl) ethoxy]phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (7), 841–846. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.03.002
- Zou, X.-J., Lai, L.-H., Jin, G.-Y., Zhang, Z.-X. (2002). Synthesis, Fungicidal Activity, and 3D-QSAR of Pyridazinone-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (13), 3757–3760. doi: 10.1021/jf0201677
- Bala, S., Saini, V., Kamboj, S. et al. (2012). Review exploring antiinflammatory potential of 1,3,4-oxadiazole derivatives as promising lead. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 17 (2), 84–89.
- Husain, A., Ajmal, M. (2009). Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties. *Acta Pharmaceutica*, 59 (2). doi: 10.2478/v10007-009-0011-1
- Johns, B. A. (2004). *Pat. WO2004101512 A2. Naphthyridine integrase inhibitors.* declared 12.05.2004; published 25.11.2004.
- Luo, Z.-H., He, S.-Y., Chen, B.-Q., Shi, Y.-P., Liu, Y.-M., Li, C.-W., Wang, Q.-S. (2012). Synthesis and in Vitro Antitumor Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Based on Benzisoxalenazolone. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 60 (7), 887–891. doi: 10.1248/cpb.c12-00250
- Ali, K. A., Ragab, E. A., Farghaly, T. A. et al. (2011). Synthesis of new functionalized 3-substituted [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives: potential antihypertensive agents. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 68 (2), 237–247

10. Zarghi, A., Faizi, M., Shafaghi, B., Ahadian, A., Khojastehpoor, H. R., Zanganeh, V., Shafiee, A. (2005). Design and synthesis of new 2-substituted-5-(2-benzylthiophenyl)-1,3,4-oxadiazoles as benzodiazepine receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (12), 3126–3129. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.04.018
11. Girges, M. M. (1994). Synthesis and pharmacological evaluation of novel series of sulfonate ester-containing 1,3,4-oxadiazole derivatives with anticipated hypoglycemic activity. *Arzneimittelforschung*, 44 (4), 490–495
12. Carroll, F. I., Gray, J. L., Abraham, P. et al. (1993). 3-Aryl-2-(3'-substituted-1',2',4'-oxadiazol-5'-yl)tropane analogs of cocaine: affinities at the cocaine binding site at the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporters. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (20), 2886–2890. doi: 10.1021/jm00072a007
13. Savarino, A. (2006). A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 15 (12), 1507–1522. doi: 10.1517/13543784.15.12.1507
14. James, N. D., Growcott, J. W. (2009). Zibotentan. *Drugs of the Future*, 34 (8), 624. doi: 10.1358/dof.2009.034.08.1400202
15. Brandenberger, H., Maes, R. A. A. (1997). *Clinical Biochemistry: Analytical Toxicology for Clinical, Forensic and Pharmaceutical Chemists*. Walter de Gruyter: Berlin, 846.
16. Ducharme, Y., Blouin, M., Brideau, C., Châteauneuf, A., Gareau, Y., Grimm, E. L., Friesen, R. W. (2010). The Discovery of Setileuton, a Potent and Selective 5-Lipoxygenase Inhibitor. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 1 (4), 170–174. doi: 10.1021/ml100029k
17. Adelstein, G. W., Yen, C. H., Dajani, E. Z., Bianchi, R. G. (1976). 3,3-Diphenyl-3-(2-alkyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propylcycloalkylamines, a novel series of anti-diarrheal agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 19 (10), 1221–1225. doi: 10.1021/jm00232a010
18. Piatnitski, E., Kiselyov, A., Doody J. et al. (2004). *Pat. WO2004052280. Anti-angiogenic compounds and their use in cancer treatment*. declared 05.12.2003; published 24.06.2004.
19. Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology. (2015). *Current Issues in Molecular Biology*. doi: 10.21775/cimb.017.011
20. Nesynov, E. P., Grekov, A. P. (1964). *Uspekhi khimii*, 33 (10), 1184–1197.
21. Beal, D. M., Bryans, J. S., Johnson, P. S., Newman, J., Pasquinet, C., Peakman, T. M., Wheeler, S. (2011). Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists. *Tetrahedron Letters*, 52 (45), 5913–5917. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.08.011
22. Giudice, M. R. D., Gatta, F., Settini, G. (1990). New tetracyclic compounds containing the β -carboline moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27 (4), 967–973. doi: 10.1002/jhet.5570270427
23. Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S., Kumari, N. S. (2008). Antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing oxadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (1), 25–31. doi: 10.1016/j.ejmech.2007.03.013
24. Sharba, A., Al-Bayati, R., Aouad, M., Rezki, N. (2005). Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene. *Molecules*, 10 (9), 1161–1168. doi: 10.3390/10091161
25. Sysoev, P. I. (2015). *Sintez geterotycklicheskih soedinenii na osnovе proizvodnykh akridonuksusnoi kisloty*. Moscow, 140.
26. Al-Araji, S. M., Dawood, R. S. (2013). Synthesis and characterization of new heterocyclic thioxanthone derivatives. *Baghdad Science Journal*, 10 (3), 779–791.
27. Elderfield, R. (1974). *Geterotycklicheskie soedinenia*. Moscow, 7, 499.
28. Sugihara, A. (1966). Synthesis of Nitrofurans Derivatives. VI.: Synthesis of 1, 3, 4-Oxadiazoles. *Yakugaku zasshi*, 86 (6), 496–504. doi: 10.1248/yakushi1947.86.6_496
29. Kudelko, A., Zieliński, W. (2012). Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethyl orthoesters. *Tetrahedron Letters*, 53 (1), 76–77. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.10.152
30. Desai, N. C., Dodiya, A. M. (2014). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*, 18 (5), 425–431. doi: 10.1016/j.jscs.2011.09.005
31. Suresh Kumar, G. V., Rajendraprasad, Y., Mallikarjuna, B. P., Chandrashekar, S. M., Kistayya, C. (2010). Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (5), 2063–2074. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.045
32. Guin, S., Ghosh, T., Rout, S. K., Banerjee, A., Patel, B. K. (2011). Cu(II) Catalyzed Imine C–H Functionalization Leading to Synthesis of 2,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles. *Organic Letters*, 13 (22), 5976–5979. doi: 10.1021/ol202409r
33. Dobrotă, C., Paraschivescu, C. C., Dumitru, I., Matache, M., Baciuc, I., Ruță, L. L. (2009). Convenient preparation of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles promoted by Dess–Martin reagent. *Tetrahedron Letters*, 50 (17), 1886–1888. doi: 10.1016/j.tetlet.2009.02.054
34. Naresh Kumar, R., Poornachandra, Y., Nagender, P., Santhosh Kumar, G., Krishna Swaroop, D., Ganesh Kumar, C., Narsaiah, B. (2016). Synthesis of novel nicotinothyridazine and (1,3,4-oxadiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridine derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (19), 4829–4831. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.020
35. Kiselyov, A. S., Semenova, M. N., Chernyshova, N. B., Leitao, A., Samet, A. V., Kislyi, K. A., Semenov, V. V. (2010). Novel derivatives of 1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (5), 1683–1697. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.12.072
36. Farshori, N. N., Banday, M. R., Ahmad, A., Khan, A. U., Rauf, A. (2010). Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5-alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (6), 1933–1938. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.01.126
37. Banerjee, A. G., Das, N., Shengule, S. A., Sharma, P. A., Srivastava, R. S., Shrivastava, S. K. (2016). Design, synthesis, evaluation and molecular modelling studies of some novel 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-ones bearing five-member heterocyclic moieties as potential COX-2 inhibitors: A hybrid pharmacophore approach. *Bioorganic Chemistry*, 69, 102–120. doi: 10.1016/j.bioorg.2016.10.003
38. Salimon, J., Salih, N., Yousif, E., Hameed, A., Kreem, A. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 3 (4), 205–210. doi: 10.1016/j.arabjc.2010.06.001
39. Hurenko, A. O. (2015). *Vlastyosti pirazolo[3,4-d][1,2,3]triazyn-4-oniv ta produkty ikh peretvoren*. Kyiv, 135.
40. Koparir, M., Çetin, A., Cansız, A. (2005). 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism. *Molecules*, 10 (2), 475–480. doi: 10.3390/10020475
41. Vosoghi, M., Akbarzadeh, T., Fallah, A. et al. (2005). Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 16 (2), 145–151.
42. Saitoh, M., Kunitomo, J., Kimura, E., Hayase, Y., Kobayashi, H., Uchiyama, N., Itoh, F. (2009). Design, synthesis and structure-activity relationships of 1,3,4-oxadiazole derivatives as novel inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β . *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (5), 2017–2029. doi: 10.1016/j.bmc.2009.01.019
43. Kaplancikli, Z. A. (2011). Synthesis of Some Oxadiazole Derivatives as New Anticandidal Agents. *Molecules*, 16 (12), 7662–7671. doi: 10.3390/molecules16097662
44. Amir, M., Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino) phenyl]acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39 (6), 535–545. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.02.008
45. Liu, Z.-M., Chen, Q., Chen, C.-N., Tu, H.-Y., Yang, G.-F. (2008). Syntheses of Diheterocyclic Compounds Based on 2-Thioacetohydrazide-5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine. *Molecules*, 13 (6), 1353–1360. doi: 10.3390/molecules13061353

46. Kerimov, İ., Ayhan-Kılıçgil, G., Özdamar, E. D., Can-Eke, B., Çoban, T., Özbey, S., Kazak, C. (2012). Design and One-Pot and Microwave-Assisted Synthesis of 2-Amino/5-Aryl-1,3,4-oxadiazoles Bearing a Benzimidazole Moiety as Antioxidants. *Archiv Der Pharmazie*, 345 (7), 549–556. doi: 10.1002/ardp.201100440
47. Yan, H., Kou, K., Pu, W. (2013). Study on a novel emitter based on rhenium complex: Synthesis, molecular structure, photophysical feature and electroluminescence performance. *Journal of Luminescence*, 143, 63–70. doi: 10.1016/j.jlumin.2013.04.034
48. Imrich, J., Fröhlichová, Z., Tomaščíková, J., Kristian, P., Danihel, I., Böhm, S., D. Klika, K. (2009). Synthesis and Properties of Novel Biologically Interesting Polycyclic 1,3,4-Oxadiazoles Containing Acridine/Acradone Moieties. *Heterocycles*, 77 (2), 1019. doi: 10.3987/com-08-s(f)80
49. Shi, Z., Zhao, Z., Huang, M., Fu, X. (2015). Ultrasound-assisted, one-pot, three-component synthesis and antibacterial activities of novel indole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole moieties. *Comptes Rendus Chimie*, 18 (12), 1320–1327. doi: 10.1016/j.crci.2015.09.005
50. Kudryavtseva, T. N., Sysoev, P. I., Popkov, S. V., Nazarov, G. V., Klimova, L. G. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety. *Russian Chemical Bulletin*, 64 (6), 1341–1344. doi: 10.1007/s11172-015-1015-2
51. Kudryavtseva, T., Lamanov, A. (2015). Synthesis of new acridines with fluorine-containing 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazole fragment. *Fluorine Notes*, 1–2. doi: 10.17677/fn20714807.2015.02.01
52. Omelianchuk, L. A. (1991). *Sintez, svoïstva i biologicheskaia aktivnost N- i S - zameshchenykh akridina, khinolina, piridina*. Zaporozhe, 367.

Надійшла до редакції 22.03.2017 р.