
**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>



УДК 547.785.1+547.781.8+542.06

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Дизайн и синтез производных 4-нитроимидазола
с потенциальной антитуберкулезной активностью**

Т.С. Ведёхина^{1,✉}, М.В. Чудинов², А.Ю. Лукин²

¹Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, 119435 Россия

²МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: taveda@gmail.com

Аннотация

Цели. Разработка синтеза гибридных молекул с потенциальной противотуберкулезной активностью, содержащих гетероциклические системы 4-нитроимидазола и 1,3,4-тиадиазола, в рамках стратегии «double drug». Анализ соответствия их расчетных физико-химических параметров интервалам значений для лекарственно-подобных («drug-likeness») соединений.

Методы. Целевые соединения были получены классическими методами органического синтеза. Структура полученных соединений была охарактеризована температурами плавления, спектроскопией ядерного магнитного резонанса ¹H и ¹³C, масс-спектрометрией высокого разрешения. Расчет физико-химических параметров целевых соединений и прогнозирование их биологической активности проводили с использованием общедоступного программного обеспечения для хемоинформатики и молекулярного моделирования.

Результаты. Ацилированием пропаргиламина (2-метил-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной и (4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислотами были получены пропаргиламиды, которые циклизовали с 7 различными бензиламинами в присутствии трифлата цинка.

Таким способом с выходами 20–30% от теоретического была получена серия из 7 новых 2-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1-бензил-5-метил-1H-имидазолов. 10 ариламинов были ацилированы хлорацетилхлоридом. Полученные хлорацетамиды реакцией Вильгеродта–Киндлера превратили в соответствующие тиооксагидразиды. Эти соединения после ацилирования (4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислотой были превращены циклодегидратацией в целевые гибридные имидазол-тиадиазолы, с выходами 29–54%.

Выводы. Получены две серии новых гетероциклических соединений с гибридной структурой, включающей привилегированный фрагмент 4-нитроимидазола, соединенный алкильным линкером со вторым гетероциклом – имидазолом или тиадиазолом. Соединения сконструированы с целью поиска противотуберкулезной активности, синтезированы и охарактеризованы физико-химическими методами. Предварительные расчеты, выполненные с помощью общедоступных прогностических программ, показали возможный потенциал биологической активности целевых структур.

Ключевые слова: нитроимидазолы, бимидазолы, 1,3,4-тиадиазолы, N-пропаргиламиды, тиосемикарбазиды, трифлат цинка

Для цитирования: Ведёхина Т.С., Чудинов М.В., Лукин А.Ю. Дизайн и синтез производных 4-нитроимидазола с потенциальной антитуберкулезной активностью. *Тонкие химические технологии.* 2023;18(3):219–229. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>

RESEARCH ARTICLE

Design and synthesis of 4-nitroimidazole derivatives with potential antitubercular activity

Tatiana S. Vedekhina^{1,✉}, Mikhail V. Chudinov², Alexey Yu. Lukin²

¹Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119435 Russia

²MIREA – Russian Technological University (M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: taveda@gmail.com

Abstract

Objectives. To develop the procedures for synthesis of hybrid molecules with potential anti-tubercular activity containing heterocyclic cores of 4-nitroimidazole and 1,3,4-thiadiazole within the framework of a double-drug strategy and predict bioactivity of target structures and drug-likeness physicochemical parameters.

Methods. Target compounds were prepared by classical organic synthesis methods. The structure of the obtained compounds was characterized by melting points, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy, and high-resolution mass spectrometry. The calculation of the physicochemical parameters of the target compounds and prediction of their biological activity were carried out using publicly available software for cheminformatics and molecular modeling.

Results. Acylation of propargylamine with (2-methyl-4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic and (4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic acids provided the corresponding amides, which were cyclized with seven different benzylamines in the presence of zinc triflate. In this way, seven new compounds were obtained at 20–30% yields. Ten arylamines were acylated with chloroacetyl

chloride and the resulting chloroacetamides were converted into corresponding thio-oxahydrazides by the Willgerodt–Kindler reaction. Following acylation by (4-nitro-1H-imidazol-1-yl)acetic acid, these compounds were converted into the target hybrid imidazolyl-thiadiazoles at 29–54% yields. **Conclusions.** Two series of new heterocyclic compounds with a hybrid structure including a privileged 4-nitroimidazole moiety linked to the second heterocycle, imidazole, or thiadiazole, were obtained. The synthesis and characterization of compounds by physicochemical methods was aimed at searching for anti-tuberculosis activity. The bioactivity potential of target compounds was demonstrated by preliminary calculations performed using public prognostic programs.

Keywords: nitroimidazoles, biimidazoles, 1,3,4-thiadiazoles, N-propargylamides, thiosemicarbazides, zinc triflate

For citation: Vedekhina T.S., Chudinov M.V., Lukin A.Yu. Design and synthesis of 4-nitroimidazole derivatives with potential antitubercular activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):219–229 (Russ., Eng). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклическая система имидазола – одна из привилегированных структур в медицинской химии. Структуры множества лекарственных препаратов, присутствующих на рынке или только разрабатываемых, содержат имидазольное ядро [1]. Производные имидазола присутствуют среди антибиотиков, противовирусных и противоопухолевых препаратов, противопрозоидных средств, а также множества других лекарств. Немаловажную роль эти соединения играют в борьбе с туберкулезом – социально-значимой инфекцией, в последнее время создающей все более серьезные проблемы для здравоохранения из-за распространения мультирезистентных штаммов. Для лечения устойчивых к

антибиотикам форм туберкулеза в 2014 г. одобрен препарат Delamanid (1), а еще одно производное имидазола – Pretomanid (PA-824) (2) – проходит III фазу клинических испытаний [2]. Обе структуры содержат гетероциклическую систему 4-нитроимидазола (рис. 1). Стоит отметить, что 5-нитроимидазолы выступают в роли антибактериальных и антипротозойных агентов [3] очень давно, с 1960-х годов, достаточно упомянуть широко известные метронидазол (3) и орнидазол (4). Активность 4-нитроимидазолов стали изучать сравнительно недавно, так как подходы к синтезу этих веществ были разработаны хуже. Механизмы действия и биологические мишени нитроимидазолов весьма разнообразны. Считается, что на первой стадии метаболизма ферментные

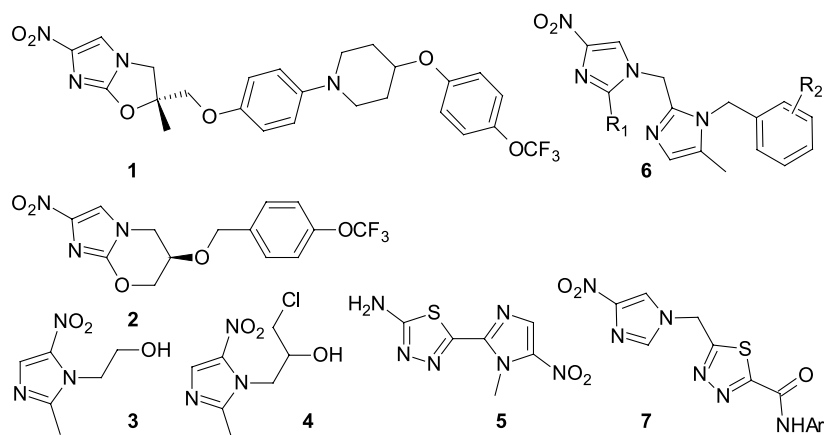


Рис. 1. Структуры лекарственно-активных производных нитроимидазола 1–5 и синтезированных соединений 6, 7.

Fig. 1. Structures of nitroimidazole drugs 1–5 and synthesized compounds 6, 7.

системы клетки восстанавливают нитрогруппу до амина, а аминимидазолы ингибируют синтез ДНК и протеинов. Некоторые препараты блокируют митохондриальные процессы окисления, истощая клетку [4].

1,3,4-Тиадиазольная система – еще один пример привилегированной структуры. Биологическая активность производных 1,3,4-тиадиазола очень разнообразна [5]. Среди этих веществ есть антимикробные, антипротозойные и противотуберкулезные агенты [6] с высоким фармакологическим потенциалом, а также зарегистрированные лекарственные препараты, например, противотрипаносомный мегазол (5). Механизмы действия этих соединений изучены значительно меньше. Одна из недавних публикаций предполагает в качестве такого механизма ингибирование одного из ключевых ферментов синтеза жирных кислот – еноил-АСР редуктазы (ЕС 1.3.1.9) [7]. Однако сама природа электронодефицитного азольного цикла предполагает возможность эффективного связывания с самыми разнообразными мишенями, поэтому вероятны и другие причины антимикробного действия, например, ингибирование инозинмонофосфат дегидрогеназы (ЕС 1.1.1.205) – ключевого фермента синтеза *de-novo* пуриновых нуклеотидов [2].

Целью настоящей работы стала разработка синтеза гибридных молекул, содержащих эти гетероциклические системы, в рамках стратегии «double drug». Такая стратегия широко используется в поиске новых активных структур [8] и была ранее применена нами для получения активных производных 5-нитрофуранового фармакофора [9]. Дизайн целевых структур включал анализ

соответствия их расчетных физико-химических параметров интервалам значений для лекарственно-подобных («drug-likeness») соединений. Структуры синтезированных соединений 6, 7 приведены на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая серия соединений **6a–g** была сконструирована подобно нескольким ранее описанным перспективным соединениям с высокой противотуберкулезной активностью [10, 11]. Структуры соединений-прототипов включают 2 имидазольных цикла, связанных линкером – алкильной цепочкой. Преимущества такого строения с точки зрения биологической активности рассмотрены в обзорных работах [2, 12]. Включение гибкого линкера между фармакофорными фрагментами предположительно увеличивает вероятность связывания молекулы с различными сайтами мишени.

Целевые соединения **6a–g** были синтезированы промотируемой цинком реакцией пропаргил-амидов **9a** и **9b** с первичными аминами [13–15] (Схема 1).

Пропаргиламины **9a** и **9b** были получены реакцией ацилирования пропаргиламина (2-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)уксусной (**8a**) и (4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)уксусной (**8b**) кислотами в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии карбонилдимидазола (КДИ). Выход пропаргил-амидов составил 64% и 53% соответственно. Далее пропаргиламины **9a** и **9b** нагревали в течение 6 ч в толуоле с соответствующими бензил-аминами в присутствии трифлата цинка, продукт

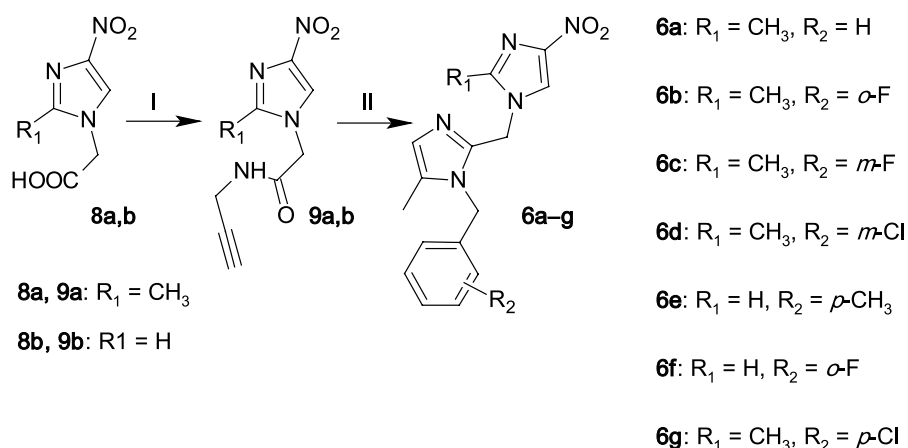


Схема 1. Синтез соединений **6a–g**.

Реагенты и условия: (I) КДИ, пропаргиламин, ДМФА, 16 ч; (II) Zn(CF₃SO₃)₂, R₂-PhCH₂NH₂, толуол, кипячение, 6 ч.

Scheme 1. Synthesis of compounds **6a–g**.

Reagents and conditions: (I) carbonyldiimidazole (CDI), propargyl amine, dimethylformamide (DMF), 16 h; (II) Zn(CF₃SO₃)₂, R₂-PhCH₂NH₂, toluene, reflux, 6 h.

реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Выходы соединений **6a–g** варьировались в диапазоне 20–30% от теоретического после выделения и очистки. Строение полученных соединений было подтверждено с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C .

Гибридные имидазол-тиадиазолы **7** включают два связанных метиленовым линкером гетероциклических ядра – 4-нитроимидазол и тиадиазол, а также периферийную арильную группу. Общая структура **7** подобна соединениям серии **6** и структуре мезазола **5**, изостерные ей соединения с оксадиазольным циклом обладают значительной антибактериальной активностью [16]. Для получения серии **7a–j** использовали 5-стадийную схему, начинающуюся с ацилирования ариламинов **10** хлорацетилхлоридом [17] (Схема 2).

Хлорацетамиды **11** без дополнительной очистки использовали на следующей стадии – в реакции Вильгеродта–Киндлера, обрабатывали их элементарной серой и морфолином, а затем гидразингидратом. Таким образом, без выделения промежуточных тиооксамидов **12**, получили соединения **13a–j**, которые очистили кристаллизацией из этанола и охарактеризовали физико-химическими методами. Тиооксагидразиды **13** ацилировали коммерчески доступной (4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)уксусной кислотой и затем подвергали циклодегидратации в ледяной уксусной кислоте. Выходы целевых ариламидов **7a–j** после колоночной хроматографии

составили 29–54%. Соединения **7a–j** были охарактеризованы температурами плавления, ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектрами.

Расчет физико-химических параметров целевых соединений, проведенный с использованием общедоступного программного обеспечения Molinspiration¹, SwissADME² показал, что соотношение липофильности и молекулярной массы у них соответствует критериям Липински [18] для лекарственно-подобных соединений («drug-likeness») (рис. 2).

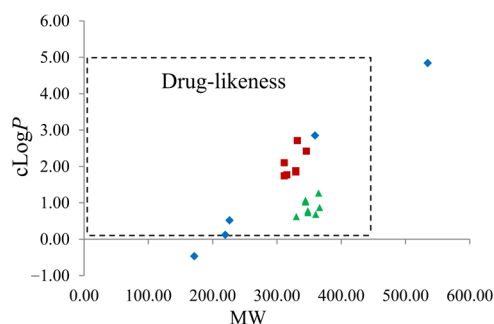


Рис. 2. Расчетные физико-химические параметры целевых соединений:

◆ соединения 1–5; ■ соединения 6; ▲ соединения 7.
MW — молекулярная масса; cLogP — среднее значение липофильности, рассчитанное по пяти предсказаниям при помощи стандартной системы 1-октанол–вода.

Fig. 2. Calculated physicochemical parameters of the target compounds:

◆ compounds 2–5; ■ compounds 6; ▲ compounds 7.
MW — molecular weight; cLogP — average lipophilicity value calculated from five predictions using the standard 1-octanol–water system.

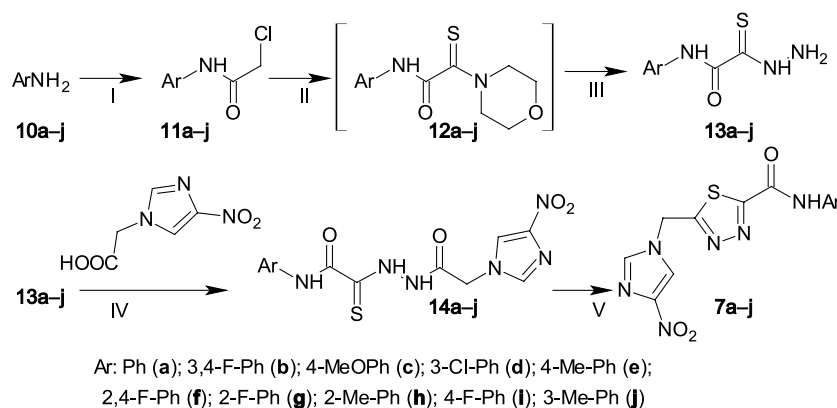


Схема 2. Синтез ариламидов 5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновой кислоты (**7a–j**).

Реагенты и условия: (I) Et_3N , CH_2Cl_2 ; (II) S_8 , морфолин, Et_3N , ДМФА, комн. температура (25 °C), 16 ч;

(III) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ДМФА, комн. температура, 16 ч; (IV) КДИ, комн. температура, ДМФА, 16 ч;

(V) кипячение в ледяной уксусной кислоте, 30 мин.

Scheme 2. Synthesis of 5-[(4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1,3,4-thiadiazole-2-carboxaryl amides (**7a–j**).

Reagents and conditions: (I) Et_3N , CH_2Cl_2 ; (II) S_8 , morpholine, Et_3N , DMF, room temperature (r.t. is assumed to be equal to 25 °C), 16 h;

(III) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMF, r.t., 16 h; (IV) CDI, DMF, r.t., 16 h;

(V) AcOH, reflux, 0.5 h.

¹ Molinspiration Cheminformatics. URL: <https://www.molinspiration.com>. Дата обращения 13.12.2022. / Accessed December 13, 2022.

² SwissADME. URL: <http://www.swissadme.ch>. Дата обращения 13.12.2022. / Accessed December 13, 2022.

Помимо этого, прогноз биологической активности структур 6–7, выполненный с помощью с помощью набора инструментов для виртуального скрининга Molinspiration, показывает их значительное сходство с известными лигандами GPCR, (англ. G-protein-coupled receptors) которые представляют основную часть лекарственно-активных соединений. Это дает основание надеяться на положительные результаты запланированного биологического скрининга.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в предварительно высушенной при 140 °С стеклянной посуде в атмосфере азота. Точки плавления измеряли аппаратом для плавления «С-520» (Büchi, Швейцария) и не корректировались. Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия) с использованием соответствующих систем растворителей этилацетат/гексан и хлороформ/метанол. Соединения были визуализированы с помощью коротковолнового ультрафиолетового излучения. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометре «DPX-300» (Bruker, Германия) в DMSO-*d*₆ и CDCl₃ с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры конечных соединений зарегистрированы на времяпролетном масс-спектрометре «Agilent 6210 TOF» (Agilent, США) с ионизацией электроспреем (ИЭР-МС). Все реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза соединений 9а–б

К 16.2 ммоль карбоновой кислоты 8 в 25 мл сухого ДМФА добавляли 17.8 ммоль КДИ и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 17.8 ммоль пропаргиламина и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 5%-ным водным раствором K₂CO₃ (2 × 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе под вакуумом. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире, осадок отфильтровывали.

2-(2-метил-4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-N-проп-2-ин-1-илацетамид 9а

Выход 2.3 г (64%), бледно-желтые кристаллы, *T*_{пл.} = 150–151 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆), δ 8.80 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H), 8.28 (с, 1H), 4.80 (с, 2H), 3.93 (дд, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 2H), 3.19 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H), 2.25 (с, 3H).

2-(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)-N-проп-2-ин-1-илацетамид 9б

Выход 1.3 г (53.4%), оранжевые кристаллы, *T*_{пл.} = 139–140 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆), δ 8.76 (т, *J* = 5.1 Гц, 1H), 8.33 (с, 1H), 7.80 (с, 1H), 4.86 (с, 2H), 3.93 (дд, *J* = 5.3, 2.4 Гц, 2H), 3.19 (т, *J* = 2.4 Гц, 1H).

Общая методика синтеза соединений ба-г

К 0.90 ммоль пропаргиламина 9 в 20 мл толуола добавляли 1.08 ммоль соответствующего бензиламина и 0.2 ммоль Zn(CF₃SO₃)₂ и кипятили 8 ч с отгонкой воды. Реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в этилацетате и промывали 5%-ным водным раствором K₂CO₃ (2 × 15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе под вакуумом. Остаток подвергали колоночной хроматографии, элюируя хлороформом, повышая полярность прибавлением метанола от 0% до 20%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали.

1-[(1-бензил-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол ба

Выход 110 мг (26%), оранжевые кристаллы, *T*_{пл.} = 119–120 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ 7.37 (с, 1H), 7.30–7.27 (м, 1H), 7.26 (д, *J* = 2.0 Гц, 2H), 6.90 (с, 1H), 6.80–6.75 (м, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.99 (с, 2H), 2.29 (с, 3H), 2.19 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ 146.4, 144.8, 140.0, 135.0, 130.4, 129.4, 128.5, 126.7, 125.2, 119.9, 47.0, 43.7, 13.3, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для [C₁₆H₁₈N₅O₂]⁺ 312.1461, найдено 312.1453.

1-[(5-метил-1-(2-фторбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол бб

Выход 80 мг (27%), оранжевые кристаллы, *T*_{пл.} = 138–139 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ 7.38 (с, 1H), 7.27–7.19 (м, 2H), 7.08–7.02 (м, 1H), 7.01–6.93 (м, 1H), 6.91 (с, 1H), 5.09 (с, 2H), 5.07 (с, 2H), 2.33 (с, 3H), 2.19 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃), δ 159.6 (д, *J* = 246.4 Гц), 146.3, 144.7, 139.9, 130.6 (д, *J* = 8.2 Гц), 130.4, 126.6, 126.5 (д, *J* = 3.3 Гц), 125.1 (д, *J* = 3.6 Гц), 122.0 (д, *J* = 14.0 Гц), 119.6, 115.9 (д, *J* = 20.5 Гц), 43.5, 41.4 (д, *J* = 5.4 Гц), 13.3, 9.8. ИЭР-МС: вычислено для [C₁₆H₁₇FN₅O₂]⁺ 330.1366, найдено 330.1371.

1-[(5-метил-1-(3-фторбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол бс

Выход 60 мг (20.2%), оранжевые кристаллы, *T*_{пл.} = 156–157 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ 7.47 (с, 1H), 7.31–7.22 (м, 1H), 6.98 (дд, *J* = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 6.94 (с, 1H), 6.57 (ушир.д, *J* = 7.7 Гц, 1H), 6.48 (ушир.д, *J* = 9.2 Гц, 1H), 5.06 (с, 4H), 2.33 (с, 3H), 2.19 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃),

δ 163.4 (д, $J = 249.1$ Гц), 146.4, 144.8, 139.9, 137.5 (д, $J = 7.0$ Гц), 131.2 (д, $J = 8.4$ Гц), 130.5, 126.7, 120.7 (д, $J = 3.0$ Гц), 119.8, 115.6 (д, $J = 21.1$ Гц), 112.3 (д, $J = 22.7$ Гц), 46.5 (д, $J = 1.8$ Гц), 43.6, 13.4, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для $[C_{16}H_{17}FN_5O_2]^+$ 330.1366, найдено 330.1362.

1-[(5-метил-1-(3-хлорбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол 6d

Выход 80 мг (25.7%), оранжевые кристаллы, $T_{пл.} = 164-165$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ 7.47 (с, 1H), 7.24 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 6.94 (с, 1H), 6.74 (ушир.с, 1H), 6.68 (ушир.д, $J = 6.5$ Гц, 1H), 5.04 (с, 4H), 2.32 (с, 3H), 2.21 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ 146.4, 144.8, 139.9, 136.9, 135.7, 130.7, 130.5, 128.8, 126.7, 125.3, 123.3, 119.7, 46.4, 43.6, 13.4, 9.8. ИЭР-МС: вычислено для $[C_{16}H_{17}ClN_5O_2]^+$ 346.1071, найдено 346.1066.

5-метил-1-(4-метилбензил)-2-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-имидазол 6e

Выход 90 мг (30.7%), оранжевые кристаллы, $T_{пл.} 110-111$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ 7.45 (с, 1H), 7.28 (с, 1H), 7.04 (ушир.д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 6.88 (с, 1H), 6.68 (ушир.д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 5.11 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.17 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ 147.6, 140.1, 138.4, 137.4, 135.8, 132.2, 130.3, 129.9, 129.2, 126.6, 125.3, 119.6, 46.7, 44.2, 20.9, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для $[C_{16}H_{18}N_5O_2]^+$ 312.1461, найдено 312.1460.

5-метил-1-(2-фторбензил)-2-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1H-имидазол 6f

Выход 80 мг (24.3%), оранжевые кристаллы, $T_{пл.} 132-133$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ 7.59 (с, 1H), 7.33 (с, 1H), 7.26-7.22 (м, 1H), 7.08-7.01 (м, 1H), 6.99-6.92 (м, 1H), 6.90 (с, 1H), 6.40 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 5.21 (с, 2H), 5.12 (с, 2H), 2.19 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ 159.6 (д, $J = 246.6$ Гц), 147.9, 140.1, 135.7, 130.5, 130.3 (д, $J = 8.1$ Гц), 127.0, 126.8 (д, $J = 3.3$ Гц), 125.0 (д, $J = 3.5$ Гц), 122.3 (д, $J = 14.1$ Гц), 119.4, 115.9 (д, $J = 20.7$ Гц), 44.2, 41.3 (д, $J = 5.1$ Гц), 9.7. ИЭР-МС: вычислено для $[C_{15}H_{15}FN_5O_2]^+$ 316.1210, найдено 316.1222.

1-[(5-метил-1-(4-хлорбензил)-1H-имидазол-2-ил)метил]-2-метил-4-нитро-1H-имидазол 6g

Выход 70 мг (22.5%), оранжевые кристаллы, $T_{пл.} 189-190$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ 7.47 (с, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 6.92 (с, 1H), 6.74 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 5.04 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 2.33 (с, 3H), 2.17 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ 146.5, 144.9, 139.9, 134.6, 133.5, 130.4, 129.7, 126.8, 126.6, 119.8, 46.5, 43.7, 13.4, 9.7. ИЭР-МС: вычислено для $[C_{16}H_{17}ClN_5O_2]^+$ 346.1071, найдено 346.1075.

Общая методика синтеза соединений 13a-j

В 25 мл CH_2Cl_2 растворяли 5.0 ммоль соответствующего анилина **10**. Добавляли 5.5 ммоль триэтиламина и 5.0 ммоль хлорацетилхлорида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Осадок триэтиламинхлорида отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая 2-хлорацетамид **11**, используемый далее без дополнительной очистки.

К 32.0 ммоль суспензии элементарной серы в 40 мл сухого ДМФА последовательно добавляли (по каплям) 32.0 ммоль триэтиламина и 2.12 ммоль морфолина и полученную смесь перемешивали 30 мин. Затем добавляли раствор 1.0 ммоль 2-хлорацетамида **11** и оставляли перемешиваться на ночь. Смесь выливали в 100 мл воды, полученный осадок отделяли фильтрованием и сушили на воздухе. Затем его суспендировали в 100 мл ацетона и нерастворимый остаток непрореагировавшей серы отфильтровывали и отбрасывали. Фильтрат упаривали досуха, а сухой остаток тиоморфолида **12** растворяли в 30 мл сухого ДМФА, обрабатывали 5 мл гидразингидрата и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду и рН водной среды доводили до 5.0 с помощью 2 М водной HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе и кристаллизовали из этанола, чтобы получить аналитически чистые соединения **13** с указанными выходами.

N(1)-фенил-2-гидразино-2-тиооксацетамид 13a

Выход 107 мг (55%), желтые кристаллы, $T_{пл.} = 152-153$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$), δ 10.21 (с, 1H), 7.74 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.36 (т, $J = 7.9$ Гц, 5H), 7.14 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ 167.7, 158.4, 137.9, 129.3, 125.0, 120.5.

N(1)-(3,4-дифторфенил)-2-гидразино-2-тиооксацетамид 13b

Выход 175 мг (76%), желтые кристаллы, $T_{пл.} = 164-165$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$), δ 10.41 (с, 1H), 7.91 (ддд, $J = 13.0, 7.4, 2.4$ Гц, 1H), 7.65-7.55 (м, 1H), 7.43 (дд, $J = 19.5, 9.2$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ 167.8, 158.9, 149.5 (дд, $J = 210.8, 12.9$ Гц), 146.3 (дд, $J = 210.4, 13.0$ Гц), 135.1 (дд, $J = 9.1, 3.0$ Гц), 117.9 (д, $J = 17.9$ Гц), 117.43 (дд, $J = 6.1, 3.4$ Гц), 109.97 (д, $J = 21.7$ Гц).

N(1)-(4-метоксифенил)-2-гидразино-2-тиооксацетамид 13c

Выход 173 мг (77%), желтые кристаллы, $T_{пл.} = 168-169$ °С. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$), δ 10.10 (с, 1H), 7.66 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 6.92 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 3.73 (с, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ 167.8, 158.0, 156.6, 131.0, 122.2, 114.4, 55.7.

***N*(1)-(3-хлорфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13d**

Выход 146 мг (64%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 162\text{--}163$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.38 (с, 1H), 7.94 (т, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.73–7.68 (м, 1H), 7.38 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.20 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 167.6, 159.0, 139.5, 133.5, 130.9, 124.7, 120.2, 119.2.

***N*(1)-(4-метилфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13e**

Выход 115 мг (55%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 155\text{--}156$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.13 (с, 1H), 7.62 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.27 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 167.7, 158.2, 135.4, 134.2, 129.7, 120.5, 21.0.

***N*(1)-(2,4-дифторфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13f**

Выход 164 мг (71%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 174\text{--}175$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.19 (с, 1H), 7.91 (тт, $J = 19.2, 9.6$ Гц, 1H), 7.41 (ддд, $J = 11.5, 9.0, 2.8$ Гц, 1H), 7.28–7.04 (м, 1H), 7.19–7.08 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 165.81, 159.5 (дд, $J = 244.7, 11.7$ Гц), 157.9, 154.6 (дд, $J = 248.4, 12.7$ Гц), 125.0 (дд, $J = 9.7, 2.3$ Гц), 122.2 (дд, $J = 11.5, 3.7$ Гц), 111.9 (дд, $J = 22.1, 3.7$ Гц), 104.8 (дд, $J = 27.1, 23.8$ Гц).

***N*(1)-(2-фторфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13g**

Выход 149 мг (70%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 172\text{--}173$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.26 (с, 1H), 8.05 (ддд, $J = 7.8, 5.6, 2.9$ Гц, 1H), 7.40–7.29 (м, 1H), 7.28–7.19 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 165.7, 157.5, 154.0 (д, $J = 244.9$ Гц), 126.6 (д, $J = 7.8$ Гц), 125.5 (д, $J = 10.9$ Гц), 125.3 (д, $J = 3.6$ Гц), 122.8, 116.0 (д, $J = 19.0$ Гц).

***N*(1)-(2-метилфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13h**

Выход 152 мг (73%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 151\text{--}152$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.09 (с, 1H), 7.83 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.25 (дд, $J = 13.5, 7.5$ Гц, 2H), 7.11 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 2.28 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 166.8, 157.4, 135.8, 130.9, 130.0, 126.9, 125.8, 122.1, 17.8.

***N*(1)-(4-фторфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13i**

Выход 132 мг (62%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 179\text{--}180$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.28 (с, 1H), 7.78 (ддд, $J = 8.5, 5.2, 2.9$ Гц, 1H), 7.23–7.16 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 167.9, 159.2 (д, $J = 241.5$ Гц), 158.5, 134.4 (д, $J = 2.6$ Гц), 122.7 (д, $J = 8.0$ Гц), 115.9 (д, $J = 22.4$ Гц).

***N*(1)-(3-метилфенил)-2-гидразино-2-тиооцетамид 13j**

Выход 123 мг (59%), желтые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 115\text{--}116$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.12 (с, 1H), 7.56 (с, 2H), 7.25 (дд, $J = 11.4, 4.8$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 2.30 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 167.8, 158.2, 138.6, 137.8, 129.2, 125.8, 120.9, 117.6, 21.6.

Общая методика синтеза соединений 7a–j

К 1.07 ммоль (4-нитро-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты **8b** и 25 мл сухого ДМФА добавляли 1.18 ммоль КДИ и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 1.18 ммоль соответствующего соединения **13** и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды, выпавший осадок **14** отфильтровывали и сушили на воздухе. Без дальнейшей очистки тиогидразид **14** кипятили в 3 мл ледяной уксусной кислоты с 12.8 ммоль янтарного ангидрида в течение 30 мин, охлаждали и выливали в 25 мл воды. Образовавшийся осадок, преимущественно состоящий из соединения **7**, отфильтровывали и сушили на воздухе. Осадок очищали колоночной хроматографией на силика-геле (элюент – этилацетат). Фракции, содержащие целевой продукт **7**, объединяли и упаривали.

5-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7a

Выход 130 мг (36.7%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 182\text{--}183$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.16 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.82 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.38 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.17 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 5.97 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.8, 167.5, 155.9, 147.2, 137.9, 137.6, 128.8, 124.8, 121.9, 120.9, 45.4. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 331.0613, найдено 331.0621.

N-(3,4-дифторфенил)-5-[(4-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7b

Выход 180 мг (46%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 208\text{--}209$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.45 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 8.00–7.90 (м, 1H), 7.71–7.65 (м, 1H), 7.47 (кв, $J = 9.3$ Гц, 1H), 5.97 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 169.1, 167.0, 156.2, 148.8 (дд, $J = 243.7, 13.2$ Гц), 147.2, 146.2 (дд, $J = 243.4, 12.6$ Гц), 137.9, 134.6 (дд, $J = 9.0, 3.1$ Гц), 121.9, 117.6 (д, $J = 18.0$ Гц), 117.4 (дд, $J = 6.3, 3.4$ Гц), 110.0 (д, $J = 21.7$ Гц), 45.4. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 367.0425, найдено 367.0396.

***N*-(4-метоксифенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7с**

Выход 170 мг (44.1%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 204\text{--}205$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.09 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.73 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 6.94 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 5.96 (с, 2H), 3.74 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.7, 167.7, 156.3, 155.5, 147.2, 138.0, 130.6, 122.5, 122.0, 113.9, 55.3, 45.5. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}]^+$ 361.0719, найдено 361.0724.

***N*-(3-хлорфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7d**

Выход 110 мг (28.2%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 205\text{--}206$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.39 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.79 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.97 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 169.5, 167.5, 156.7, 147.6, 139.5, 138.4, 133.5, 131.0, 125.0, 122.4, 120.8, 119.7, 45.9. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 365.0224, найдено 365.0225.

***N*-(4-метилфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7е**

Выход 150 мг (40.7%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 215\text{--}216$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.07 (с, 1H), 8.55 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 5.96 (с, 2H), 2.28 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.6, 167.5, 155.7, 147.1, 137.8, 135.0, 133.9, 129.1, 121.8, 120.8, 45.4, 20.5. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 345.0770, найдено 345.0758.

***N*-(2,4-дифторфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7f**

Выход 190 мг (48.5%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 213\text{--}214$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.01 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.62–7.52 (м, 1H), 7.46–7.35 (м, 1H), 7.15 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H), 5.97 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 169.1, 166.5, 160.5 (дд, $J = 246.0, 11.7$ Гц), 156.5, 156.4 (дд, $J = 251.0, 13.0$ Гц), 147.3, 138.1, 128.9 (дд, $J = 9.9, 2.6$ Гц), 122.1, 120.7 (дд, $J = 12.7, 3.8$ Гц), 111.7 (дд, $J = 22.3, 3.6$ Гц), 104.8 (дд, $J = 26.8, 24.2$ Гц), 45.5. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 367.0425, найдено 367.0428.

5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-*N*-(2-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7g

Выход 170 мг (45.6%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 173\text{--}174$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.95 (с, 1H), 8.57 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H), 7.58 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.36–7.31

(м, 2H), 7.27–7.21 (м, 1H), 5.98 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 169.0, 166.6, 156.2, 155.8 (д, $J = 248.1$ Гц), 147.2, 138.0, 128.1 (д, $J = 7.8$ Гц), 127.2, 124.5 (д, $J = 3.5$ Гц), 124.0 (д, $J = 12.3$ Гц), 122.0, 116.0 (д, $J = 19.6$ Гц), 45.4. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 349.0519, найдено 349.0520.

***N*-(2-метилфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7h**

Выход 200 мг (54.3%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 185\text{--}186$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 10.72 (с, 1H), 8.57 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 7.39–7.35 (м, 1H), 7.31–7.27 (м, 1H), 7.25–7.20 (м, 2H), 5.97 (с, 2H), 2.23 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.6, 167.1, 156.0, 147.2, 137.8, 134.7, 133.5, 130.4, 126.7, 126.3, 126.1, 121.8, 45.3, 17.6. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 345.0770, найдено 345.0764.

5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-*N*-(4-фторфенил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7i

Выход 120 мг (32.2%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 228\text{--}229$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.24 (с, 1H), 8.55 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 7.88–7.82 (м, 2H), 7.22 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.97 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.9, 167.393, 158.990 (д, $J = 241.8$ Гц), 155.9, 147.2, 137.9, 133.9 (д, $J = 2.6$ Гц), 122.8 (д, $J = 8.0$ Гц), 121.9, 115.4 (д, $J = 22.4$ Гц), 45.4. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 349.0519, найдено 349.0533.

***N*-(3-метилфенил)-5-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид 7j**

Выход 110 мг (29.8%), оранжевые кристаллы, $T_{\text{пл.}} = 200\text{--}201$ °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ 11.05 (с, 1H), 8.55 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 0.9$ Гц, 1H), 7.67 (с, 1H), 7.60 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.25 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 5.96 (с, 2H), 2.31 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6), δ 168.8, 167.5, 155.9, 147.2, 138.1, 138.0, 137.5, 128.6, 125.5, 122.0, 121.4, 118.1, 45.4, 21.2. ИЭР-МС: вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}]^+$ 345.0770, найдено 345.0764.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы были получены две серии новых гетероциклических соединений с гибридной структурой, включающей привилегированный фрагмент 4-нитроимидазола, соединенный алкильным линкером со вторым гетероциклом – имидазолом (6) или тиадиазолом (7). Соединения были сконструированы с целью поиска противотуберкулезной активности, синтезированы и

охарактеризованы физико-химическими методами. Предварительные расчеты, выполненные с помощью общедоступных прогностических программ, показали возможный потенциал биологической активности целевых структур.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00420, с использованием оборудования Центра коллективного пользования РТУ МИРЭА при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-689 от 01.09.2021 г, уникальный идентификационный номер 2296.61321X0010.

Acknowledgments

This work was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22-25-00420. NMR spectra were registered using the equipment of the RTU MIREA Collective Use Center supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2021-689 dated September 01, 2021, unique identification number 2296.61321X0010).

Вклад авторов

Т.С. Ведёхина – экспериментальная работа;
М.В. Чудинов – анализ и оформление результатов исследования;
А.Ю. Лукин – разработка концепции исследования.

Authors' contributions

T.S. Vedekhina – conducting experiments;
M.V. Chudinov – the research results analysis and presentation;
A.Yu. Lukin – creating a research concept.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agarwal S. *Imidazole-Based Drug Discovery*. Elsevier; 2021. 372 p.
2. Fan Y.L., Jin X.H., Huang Z.P., Yu H.F., Zeng Z.G., Gao T., et al. Recent advances of imidazole-containing derivatives as anti-tubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;150:347–365. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.016>
3. Leitsch D. A review on metronidazole: An old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology.* 2019;146(9):1167–1178. <https://doi.org/10.1017/S0031182017002025>
4. Edwards D.I. Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993;31(1):9–20. <https://doi.org/10.1093/jac/31.1.9>
5. Anthwal T., Paliwal S., Nain S. Diverse Biological Activities of 1,3,4-Thiadiazole Scaffold. *Chemistry.* 2022;4(4):1654–1671. <https://doi.org/10.3390/chemistry4040107>
6. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. 1,3,4-thiadiazole and its derivatives: a review on recent progress in biological activities. *Chem. Biol. Drug Des.* 2013;81(5):557–576. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12125>
7. Omar A.Z., Alshaye N.A., Mosa T.M., El-Sadany S.K., Hamed E.A., El-Atawy M.A. Synthesis and Antimicrobial Activity Screening of Piperazines Bearing *N,N'*-Bis(1,3,4-thiadiazole) Moiety as Probable Enoyl-ACP Reductase Inhibitors. *Molecules.* 2022;27(12). <https://doi.org/10.3390/molecules27123698>
8. Rossi R., Ciofalo M. An Updated Review on the Synthesis and Antibacterial Activity of Molecular Hybrids and Conjugates Bearing Imidazole Moiety. *Molecules.* 2020;25(21):5133. <https://doi.org/10.3390/molecules25215133>
9. Lukin A.Y., Vedekhina T.S., Chudinov M.V. 5-Nitrofuranyl Thiopyridones as Double Antibacterial Agents Synthesis and *In Vitro* Evaluation. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2020;17(3):356–361. <http://doi.org/10.2174/1570180816666190221162055>
10. Pandey J., Tiwari V.K., Verma S.S., Chaturvedi V., Bhatnagar S., Sinha S., et al. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009;44(8):3350–3355. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.02.013>
11. Moreira J.B., Mann J., Neidle S., McHugh T.D., Taylor P.W. Antibacterial activity of head-to-head bis-benzimidazoles. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013;42(4):361–366. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.04.033>
12. Agarwal D.K., Soni J., Sethiya A., Sahiba N., Teli P., Agarwal S. Recent advancements on imidazole containing heterocycles as antitubercular agents. In: *Imidazole-Based Drug Discovery*. Elsevier; 2021. p. 133–166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85479-5.00002-2>
13. Pews-Davtyan A., Beller M. Zinc-Catalyzed Hydroamination Route to Di- and Trisubstituted Imidazoles. *Synfacts.* 2011(05):0481. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259836>

14. Pews-Davtyan A., Beller M. A novel Zn-catalyzed hydroamination of propargylamides: a general synthesis of di- and tri-substituted imidazoles. *Chem. Commun.* 2011;47(7):2152–2154. <https://doi.org/10.1039/C0CC04625F>

15. Krasavin M., Lukin A., Vedekhina T., Manicheva O., Dogonadze M., Vinogradova T., *et al.* Conjugation of a 5-nitrofuran-2-oyl moiety to aminoalkylimidazoles produces non-toxic nitrofurans that are efficacious *in vitro* and *in vivo* against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* 2018;157:1115–1126. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.068>

16. Li Y., Luo Y., Hu Y., Zhu D.D., Zhang S., Liu Z.J., *et al.* Design, synthesis and antimicrobial activities of nitroimidazole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole scaffold as FabH inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 2012;20(14):4316–4322. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.05.050>

17. Krasavin M., Lukin A., Zhurilo N., Kovalenko A., Zahanich I., Zozulya S., *et al.* Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold. *Bioorg. Med. Chem.* 2016;24(13):2954–2963. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.065>

18. Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.* 2004;1(4):337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>

Об авторах:

Ведёхина Татьяна Сергеевна, к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории структуры и функций биополимеров ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства» (119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а). E-mail: taveda@gmail.com. ResearcherID AAZ-5822-2021, Scopus Author ID 57190025747, SPIN-код РИНЦ 9274-6340, <https://orcid.org/0000-0001-7356-397X>

Чудинов Михаил Васильевич, к.х.н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: chudinov@mirea.ru. ResearcherID L-5728-2016, Scopus Author ID 6602589900, SPIN-код РИНЦ 3920-8067, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>

Лукин Алексей Юрьевич, к.х.н., доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: lukin@mirea.ru. ResearcherID P-1019-2016, Scopus Author ID 7102949868, SPIN-код РИНЦ 7264-1878

About the authors:

Tatiana S. Vedekhina, Cand. Sci. (Chem.), Senior Researcher, Laboratory of Structure and Functions of Biopolymers, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency (1a, Malaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119435, Russia). E-mail: taveda@gmail.com. ResearcherID AAZ-5822-2021, Scopus Author ID 57190025747, RSCI SPIN-code 9274-6340, <https://orcid.org/0000-0001-7356-397X>

Mikhail V. Chudinov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: chudinov@mirea.ru. ResearcherID L-5728-2016, Scopus Author ID 6602589900, RSCI SPIN-code 3920-8067, <https://orcid.org/0000-0001-9735-9690>

Alexey Yu. Lukin, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: lukin@mirea.ru. ResearcherID P-1019-2016, Scopus Author ID 7102949868, RSCI SPIN-code 7264-1878

Поступила: 13.12.2022; получена после доработки: 21.02.2023; принята к опубликованию: 17.05.2023.
The article was submitted: December 13, 2022; approved after reviewing: February 21, 2023; accepted for publication: May 17, 2023.