

УДК-577+1. 547+1.

DOI:10.25005/3078-5022-2025-2-3-363-373

РЕЗЮМЕ

Р.О. РАХМОНОВ, Ш.С. ШАРИПОВ

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМ-6-(ПАРА-ТОЛИЛ)ИМИДАЗО[2,1-В][1,3,4]-ТИАДИАЗОЛА В УСЛОВИЯХ *IN SILICO*

Институт химии имени В.И. Никитина Национальная академия наук Таджикистана,
Таджикистан

В статье обобщены данные о биологической активности в условиях *in silico* методом молекулярного докинга. Результаты прогнозированных биоактивных свойств полученных соединений показали, что большинство гибридных соединений проявляют высокое антибактериальное действие в отношении *Mycobacterium tuberculosis*.

Исследование взаимодействий производных данного гетероцикла с аминокислотами целевого белка циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis* показало, что некоторые данные соединений взаимодействовали с большим количеством данного аминокислота посредством связей Ван-дер-Ваальса, водородных, углерод-водородных, донорно-акцепторных, сигма-, сульфид-амидных и т.д.: с тирозином (72), глутамином (69) и глицином (134) посредством сигма-связей; с такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (90), триптофан (120), глутаминовая кислота (134), аланин (139), фенилаланин (141) и т.д., посредством электронов имидазотиадиазола, толильной группы, фенильного кольца и атома серы. Полученные результаты докинга свидетельствуют о противотуберкулезных свойствах производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола.

Ключевые слова: 6-пара-толил имидазо[2.1.б][1.3.4]тиадиазола, биологических веществ, противотуберкулезное действие, антимикробный бактериостатическая активность, бактерицидная эффективность, гетеробивалентная лиганда.

Для цитирования: Р.О. Рахмонов, Ш.С. Шарипов. Противотуберкулезные свойства производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола в условиях *in silico*. 2025;2(3): 363-373.
<https://doi.org/10.25005/3078-5022-2025-2-3-363-373>

ХУЛОСА

Р.О. РАХМОНОВ, Ш.С. ШАРИПОВ

ХУСУСИЯТҲОИ ЗИДДИСИЛИИ 2-БРОМО-6-(ПАРА-ТОЛИЛ) ИМИДАЗО[2,1-Б][1,3,4]-ТИАДИАЗОЛ ДАР ШАРОИТИ *IN SILICO*

Институти химияи ба номи В.И. Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон,
Тоҷикистон

Дар мақолаи мазкур фаъолияти биологии ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол дар шароити *in silico* бо истифода аз усули докинги молекулавӣ дарҷ гардидааст. Натиҷаҳои пешгуи ҳосиятҳои биологии пайвастагиҳои ҳосилшуда нишон доданд, ки аксари пайвастагиҳои гибриди бар зидди *Mycobacterium tuberculosis* фаъолияти баланди бактериявӣ доранд.

Омузиши таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои ин гетероцикл бо аминокислотаҳои сафедаи мақсадноки циклопропаназа CmaA1-и *Mycobacterium tuberculosis* нишон дод, ки баъзе аз ин пайвастагиҳо бо миқдори зиёди ин аминокислотаҳо тавассути бандҳои ван-дер-Ваальсӣ,

гидрогенӣ, карбон-гидрогенӣ, доноро-аксепторӣ, сигма-, сульфидаминҳо (72), глутамин (69) ва глицин (134) тавассути пайвандҳои сигма; бо аминокислотаҳо ба монанди валин (9), лейцин (90), триптофан (120), кислотаи глутамин (134), аланин (139), фенилаланин (141) ва ғайра тавассути электронҳои имидазотиадиязол, гурӯҳи толил, ҳалқаи пара- толилил ва атоми сулфур таъсири мутақобила менамоянд. Натиҷаҳои бадастомада ҳосиятҳои зиддисилии ҳосилаҳои 2-бромо-6-(п-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиязолро нишон медиҳанд.

Калидвожаҳо: 6-п-толил имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиязол, моддаҳои биологӣ, зиддисил, фаъолияти бактериостатикӣ зиддимикробӣ, самаранокӣ бактерицидӣ, лиганд гетеробивалентӣ.

ABSTRACT

R.O. RAKHMONOVSH.S. SHARIPOV

ANTI-TUBERCULOSIS PROPERTIES OF 2-BROMO-6-(PARA-TOLYL)IMIDAZO[2,1-B][1,3,4]-THIADIAZOLE DERIVATIVES IN SILICO CONDITIONS

V.I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Sciences of Tajikistan, Tajikistan

This article summarizes the biological activity of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives in silico conditions using molecular docking. The results of the predicted bioactive properties of the obtained compounds showed that most of the hybrid compounds exhibited high antibacterial activity against Mycobacterium tuberculosis.

A study of the interactions of derivatives of this heterocycle with amino acids of the target protein cyclopropanase CmaA1 of Mycobacterium tuberculosis showed that some of these compounds interacted with a large number of these amino acids through van der Waals, hydrogen, carbon-hydrogen, donor-acceptor, sigma, sulfide-amide, and other bonds: with tyrosine (72), glutamine (69), and glycine (134) via sigma bonds; with amino acids such as valine (9), leucine (90), tryptophan (120), glutamic acid (134), alanine (139), phenylalanine (141), etc., via the electrons of imidazothiadiazole, the tolyl group, the phenyl ring, and the sulfur atom. The obtained docking results indicate the antituberculosis properties of 2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives.

Keywords: 6-p-tolyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole, biological substances, antituberculosis, antimicrobial bacteriostatic activity, bactericidal efficacy, heterobivalent ligand.

Введение. Основными причинами роста заболеваемости туберкулезом являются рост распространенности инфекции среди населения, рост лекарственно-устойчивых форм микобактерий туберкулеза, неблагоприятные социально-гигиенические факторы (низкий уровень жизни, включая неполноценное питание, тяжелые условия жизни, миграционные процессы, распространение ВИЧ-инфекции). Сложившаяся ситуация приводит к появлению значительного числа лиц с общей резистентностью к туберкулезной инфекции, а в ряде случаев способствует неблагоприятному течению туберкулеза в виде тяжелых язвенных поражений [1-2].

В Республике Таджикистан имеются региональные особенности развития и распространения туберкулеза, которые во многом связаны с особенностями организации противотуберкулезной службы.

Открытие противотуберкулезных свойств стрептомицина, изониазида и пипразинамида в середине прошлого века значительно повысило эффективность химиотерапии туберкулеза и существенно снизило смертность от этого заболевания [3-5]. Однако в последние годы

наблюдается рост числа больных туберкулезом, и, несмотря на наличие большого количества лекарственных средств, лечение туберкулеза остается одной из основных проблем современной медицины. Это обусловлено, прежде всего, быстрым развитием лекарственной устойчивости у микобактерий туберкулеза (МБТ), а также высокой токсичностью и низкой биологической специфичностью известных препаратов [6-8]. Таким образом, проблема поиска новых эффективных противотуберкулезных препаратов считается актуальной и востребованной в настоящее время.

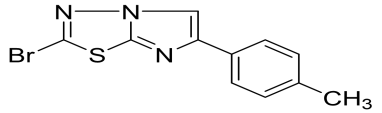
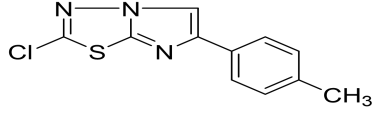
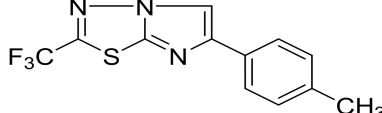
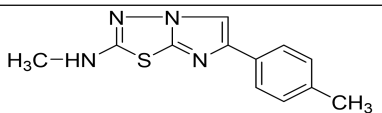
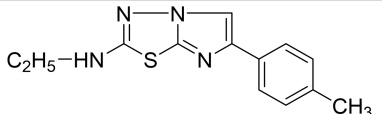
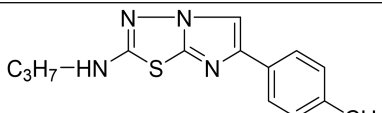
Цель задача – основная цель работы поиск получение биологически активных соединений на основе производных 6-пара-толил имидазо[2.1.б][1.3.4]тиадиазола и изучение их противотуберкулезных свойств.

Материал и методы. Противотуберкулёзные свойства более 30 производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо-[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола были изучены методом молекулярного докинга с целевым белком циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis*. Целевой белок циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis* – фермент, участвующий в метаболизме аминокислот у *Mycobacterium tuberculosis*. В качестве положительного контроля использовали противотуберкулёзный препарат тиацетазон.

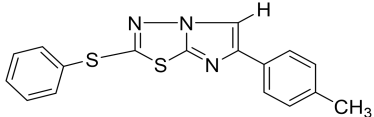
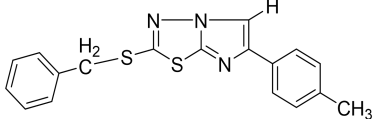
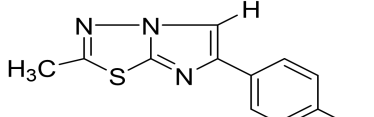
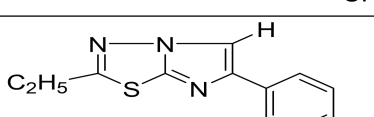
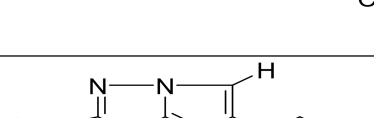
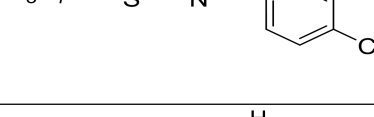
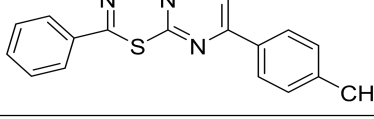
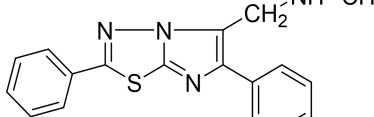
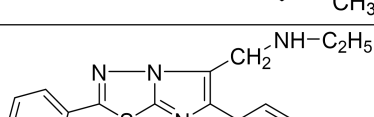
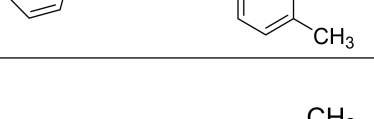
Величина молекулярного докинга для исследованных производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо-[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола варьировалась от -4,3 до -10,5. Величина магнитуды положительного контроля, тиацетазона, составила -5,8. Результаты молекулярного докинга для исследованных производных тиадиазола представлены в таблице 1.

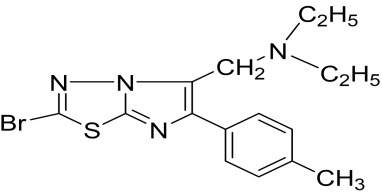
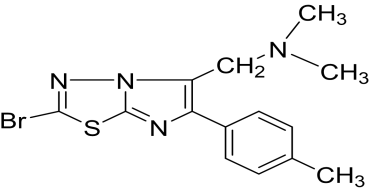
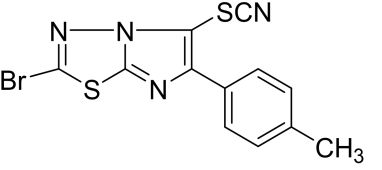
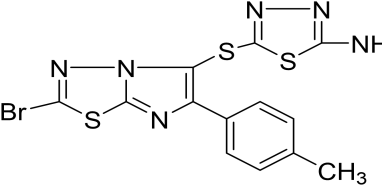
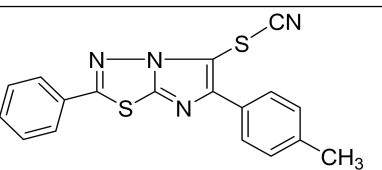
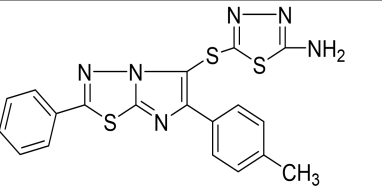
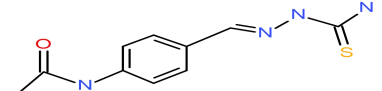
Таблица 1

Результаты активности производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазола в отношении целевого белка циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis*.

№	формула	Название соединения	Величие докинга ккал/мол
2		2-bromo-6-(p- tolyl) imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-8,8
3		2-chloro-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
4		6-(p-tolyl)-2-(trifluoro-methyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,3
5		N-metil-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-amine	-8,8
6		N-ethyl-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-amine	-8,9
7		N-propyl-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-amine	-8,9

8		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)butan-2-one	-9,0
9		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)pentan-2-one	-8,8
10		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)hexan-2-one	-8,2
11			-7,9
12		4-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)morpholine	-8,0
13		2-hydrazinyl-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,8
14		2-((ethylthio)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,6
15		2-((methylthio)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,1
16		2-((propylthio)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,6
17		2-((ethylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-7,5
18		2-((methylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-9,7
19		2-((propylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-9,0

20		2-(phenylthio)-6-(p-tolyl) imidazo[2,1-b][1,3,4] thiadiazole	-10,2
21		2-(benzylthio)-6-(p-tolyl)- imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-10,5
22		2-methyl-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1- b][1,3,4]-thiadiazole	-8,5
23		2-ethyl-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1- b][1,3,4]-thiadiazole	-8,8
24		2-propyl-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1- b][1,3,4]-thiadiazole	-8,9
25		2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo-[2,1- b][1,3,4]-thiadiazole	-9,0
26		N-methyl-1-(2-phenyl-6-(p- tolyl)imidazo[2,1- b][1,3,4]thiadiazol-5- yl)methanamine	-6,3
27		1-(2-bromo-6-(p- tolyl)imidazo[2,1- b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)-N- methylmethanamine	-6,7
28		N-((2-bromo-6-(p- tolyl)imidazo[2,1- b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)methyl)-N- метиламин	-7,5
29		N-((2-bromo-6-(p- tolyl)imidazo[2,1- b][1,3,4]thiadiazol-5- yl)methyl)ethanamine	-6,1

30		N-((2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazol-5-yl)methyl)-N-ethylethanamine	-4,3
31		1-(2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazol-5-yl)-N,N-dimethylmethanamine	-5,2
32		2-bromo-5-thiocyanato-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-6,6
33		5-((2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazol-5-yl)thio)-1,3,4-thiadiazol-2-amine	-5,7
34		2-phenyl-5-thiocyanato-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-6,3
35		5-((2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)thio)-1,3,4-thiadiazol-2-amine	-6,7
36		тиаатсетазон	-5,8

Как показано в таблице 1, соединения 3, 4, 18, 19, 20 и 21 имеют высокие значения стыковки, варьирующиеся от -9,0 до -10,5 соответственно.

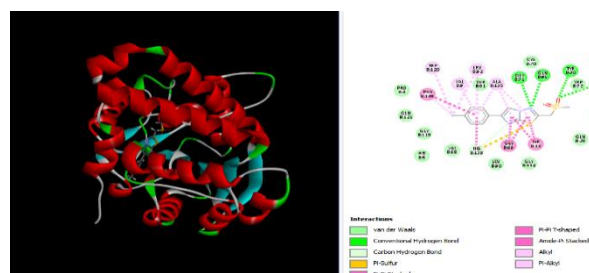


Рисунок 1. Взаимодействие соединения 2-((метилсульфонил)пропил)-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол (24) с аминокислотами целевого белка циклопропаназы CmaA1 бактерии Mycobacterium tuberculosis.

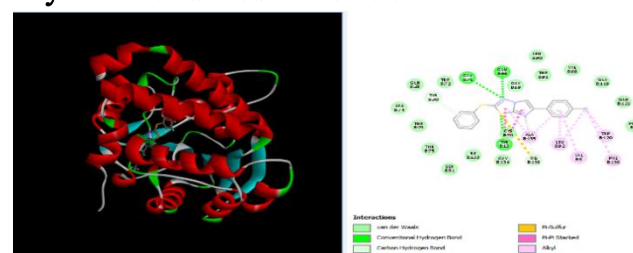


Рисунок 2. Взаимодействие 2-(фенилтио)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола с аминокислотами целевого белка циклопропаназы СмаА1 *Mycobacterium tuberculosis*.

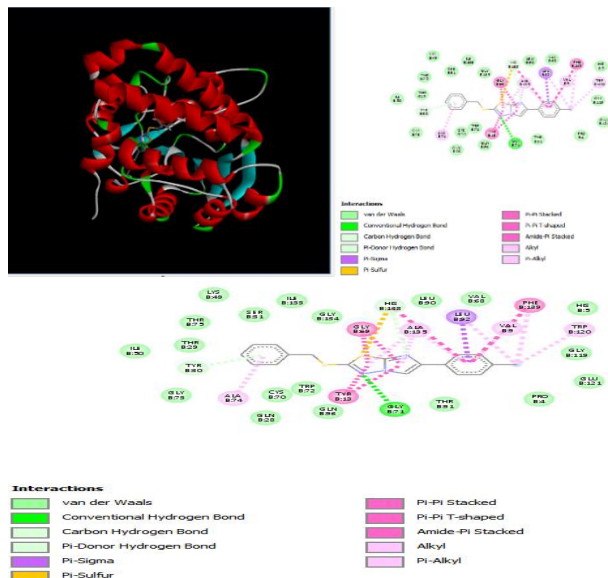


Рисунок 3. Взаимодействие 2-(бензилтио)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола с аминокислотами целевого белка циклопропаназы СмаА1 *Mycobacterium tuberculosis*.

Как показано на рисунках 1, 2 и 3, соединения 24, 28 и 29 взаимодействовали с большим количеством аминокислот целевого белка циклопропаназы СмаА1 *Mycobacterium tuberculosis*. Таким образом, полученные результаты докинга свидетельствуют о противотуберкулезных свойствах производных 2-(бром)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола.

Как показано на рисунке 3, соединение 29 взаимодействует с различными аминокислотами посредством связей Ван-дер-Ваальса, водородных, углерод-водородных, донорно-акцепторных, сигма-, сульфид-амидных и т.д.: с тирозином (72),

глутамином (69) и глицином (134) посредством сигма-связей; с такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (90), триптофан (120), глутаминовая кислота (134), аланин (139), фенилаланин (141) и т.д., посредством электронов имидазотиадиазола, толильной группы, фенильного кольца и атома серы. В продолжение исследования противотуберкулезных свойств полученных соединений, была проведена стыковка соединения 4 с целевым белком СмаА1 (синтазой циклопропаноидной кислоты 1) с использованием двух онлайн-баз данных MCULE (<https://mcule.com>) и SeamDock (<https://seamless.rpbs.univ-paris-diderot.fr/b>), что обеспечило наибольшую молекулярную способность. Белок СмаА1 – фермент, играющий ключевую роль в синтезе микобактериальных кислот, являющихся основными компонентами клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* [9–15].

Среди исследованных веществ соединение 4 имело максимальную величину стыковки, что может быть подходящим кандидатом для разработки противотуберкулезного препарата. Результаты молекулярного докинга соединения 4 и тиацетазона с целевыми белками циклопропаназы подробно представлены в таблице 8.

В качестве референтной молекулы была использована молекула тиацетазона, широко применяемая в фармацевтической форме в качестве противотуберкулезного препарата. Работа проводилась с использованием программы Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298) и онлайн-базы данных Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>).

Таблица 2

	ккал/мол	
	База SeamDock	База Mcule
2-трифторметил-6-	-8,9	-9,3

Молекулярная стыковка соединения 4 и тиацетазона с целевыми белками *Mycobacterium tuberculosis*

Название веществ	Величие докинг,
------------------	-----------------

(пара-толил) имидазо [2,1- b][1,3,4]тиадиазол		
Тиаоацетазон	-6,4	-7,3

Как видно из данных Таблицы 2, величина докинга соединения 4 очень мала по сравнению со стандартом положительного контроля, что указывает на то, что соединение 4 может обладать высокой противотуберкулезной активностью.

На Рисунке 4 показано взаимодействие соединения 4 с аминокислотами целевых белков циклопропаназы.

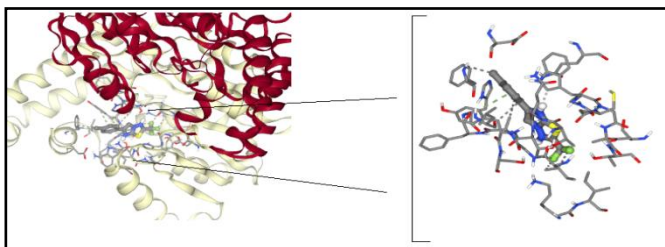


Рисунок 4. Взаимодействие соединения 4 с аминокислотами целевого белка CmaA1, протестированное в онлайн-базе данных SeamDock.

Как видно из рисунках 4 и 5, соединение 4 взаимодействует с большим количеством аминокислот целевых белков циклопропаназы.

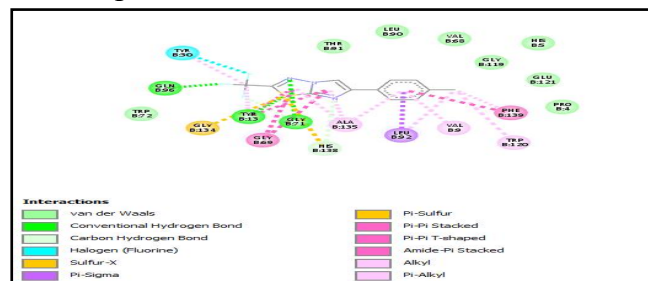


Рисунок 5. Взаимодействие соединения 4 с аминокислотами целевого белка CmaA1, протестированное в онлайн-базе данных Mucle.

Соединение 4 взаимодействует с различными аминокислотами по-разному: с тирозином (13), глутамином (96) и глицином (71) — посредством водородных связей; с такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (92), триптофан (120), глутаминовая кислота (121), аланин (135), фенилаланин (139) и т. д., — посредством электронов бензольного кольца или атома брома.

Выводы

В лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана впервые осуществлен синтез биологически активных соединений на основе производных 6-пара-толилимидазо[2.1.b][1.3.4]тиадиазола и изучены их противотуберкулёзные свойства в условиях *in silico*. Исследование противотуберкулёзных свойств этих соединений показало, что синтезированные соединения проявляют высокий эффект по сравнению с положительным контролем тиаоацетазоном, которые принимают как лекарственное сырьё в медицине.

Литература

1. Sharopov FS, Rakhmonov RO, Valiev AKh. New thiadiazole derivatives with antituberculosis activity. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>.
2. Huang CC, Smith CV, Glickman MS. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from Mycobacterium tuberculosis. J. Biol. Chem. 2002; 277: 11559–69.
3. Дарканбаев ГБ, Фурсов ОВ. Амилазы зерновых и регуляция их активности. Успехи биол. химии, 1982;22:137–148.
4. Лебедева АС, Веселов АП, Александрова ИФ. Амилолиз в прорастающих зерновках пшеницы под действием теплового шока и экзогенной гибберелловой кислоты. Мат-лы V-ой межд. науч.-практ. конф. «Динамика современной науки». София, 2009:23-26.

5. Горовая АИ, Орлов ДС, Щербенко ОВ. Гуминовые вещества, 1995:304.
6. Грехова ИВ, Матвеева НВ. Применение гуминового препарата в баковой смеси при протравливании семян яровой пшеницы. Мат-лы межд. науч. конф. «Проблемы и перспективы биологического земледелия», 2014:121-127.
7. Фокин АД, Синха МК. Исследование подвижности фосфатов, связанных с гумусовыми веществами почв, методом радиоактивных индикаторов. Изв. Тимирязевской сельскохоз. медицины, 1970;2:149-153.
8. Isobaev MD, Mingboev ShA, Valiev YuYa. Relation of Humic Acids with the Nature of Holding Minerals. Труды респ. научн.-практ. конф. с участием зарубежных учёных «Инновационные технологии производства одинарных, комплексных и органоминеральных удобрений», Ташкент, 2021:233-235.
9. Шаропов ФС, Рахмонов РО, Валиев АХ. Новые производные тиадиазола с противотуберкулезной активностью. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. <https://journals.eco-vector.com/1560-9596/article/view/112981>.
10. Verma J, Subbarao N. Designing novel inhibitors against cyclopropane mycolic acid synthase 3 (PcaA): targeting dormant state of Mycobacterium tuberculosis. J. Biomol. Struct. Dyn. 2021; 39: 6339–54.
11. Liem N. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. Arch. Toxicol. 2016; 90: 1585–1604.
12. Huang CC, Smith CV, Glickman MS. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from Mycobacterium tuberculosis. J. Biol.Chem. 2002; 277: 11559–69.
13. Gostacurta FC, Souza MR, Sampiron EG. Synthesis and biological evaluation of 12 novel (-)-camphene-based 1,3,4-thiadiazoles against Mycobacterium tuberculosis. Future Microbiol. 2020; 15: 723–38.
14. Arya VP, Fernandes F, Sudarsanam V. Synthesis of nitroheterocycles. I. Synthesis of 2-substituted 5-nitrothiophene derivatives and their antimicrobial activity. CIBA Res. Cent., Bombay, India. Indian Journal of Chemistry. 1972; 10(6):598- 601.
15. Andanappa K, Gadad, Malleshappa N. Noolvi and Rajshekhar V. Karpoormath. Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2- sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. Bioorg. Med. Chem. 2004;12:5651–5659.

References

1. Sharopov FS, Rakhmonov RO, Valiev AKh. New thiadiazole derivatives with antituberculosis activity [New thiadiazole derivatives with antituberculosis activity]. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>.
2. Huang CC, Smith CV, Glickman MS. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from Mycobacterium tuberculosis [Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from Mycobacterium tuberculosis]. J. Biol. Chem. 2002; 277: 11559–69.
3. Darkanbaev GB, Fursov OV. Amilazy zernovykh i regulyatsiya ikh aktivnosti [Cereal amylases and regulation of their activity]. Uspekhi Biol. Chem., 1982;22:137–148.
4. Lebedeva AS, Veselov AP, Aleksandrova IF. Amiloliz v prorastayushchikh zernovkakh pshenitsy pod deystviyem teplovogo shoka i ekzogennoy gibberellovoy kisloty [Amylolysis in germinating wheat caryopses under the influence of heat shock and exogenous gibberellic acid]. Proc. of the 5th Int. Res. and Pract. Conf. "Dynamics of Modern Science". Sofia, 2009:23-26.

5. Gorovaya AI, Orlov DS, Shcherbenko OV. Guminovyye veshchestva [Humic Substances], 1995:304.
6. Grekhova IV, Matveeva NV. Primeneniye guminovogo preparata v bakovoy smesi pri protravlivanii semyan yarovoy pshenitsy [Application of a humic preparation in a tank mixture for seed treatment of spring wheat]. Proc. of the Int. Res. Conf. "Problems and Prospects of Biological Farming", 2014:121-127.
7. Fokin AD, Sinha MK. Issledovaniye podvizhnosti fosfatov, svyazannykh s gumusovymi veshchestvami pochv, metodom radioaktivnykh indikatorov [Study of the mobility of phosphates associated with humic substances in soils using the method of radioactive indicators]. Izvestia Timiryazevskoy selskokhoz. meditsiny, 1970;2:149-153.
8. Isobaev MD, Mingboev ShA, Valiev YuYa. Relation of Humic Acids with the Nature of Holding Minerals [Relation of Humic Acids with the Nature of Holding Minerals]. Proceedings of the rep. scientific-practical. conf. with the participation of foreign scientists "Innovative technologies for the production of single, complex and organomineral fertilizers", Tashkent, 2021:233-235.
9. Sharopov FS, Rakhmonov RO, Valiev AKh. Novyye proizvodnyye tiadiazola s protivotuberkuleznoy aktivnost'yu [New thiadiazole derivatives with anti-tuberculosis activity]. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. <https://journals.eco-vector.com/1560-9596/article/view/112981>.
10. Verma J, Subbarao N. Designing novel inhibitors against cyclopropane mycolic acid synthase 3 (PcaA): targeting dormant state of Mycobacterium tuberculosis. J. Biomol. Struct. Dyn. 2021; 39:6339–54.
11. Liem N. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: an update. Arch. Toxicol. 2016; 90:1585–1604.
12. Huang CC, Smith CV, Glickman MS. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from Mycobacterium tuberculosis. J Biol Chem. 2002; 277:11559–69.
13. Gostacurta FC, Souza MR, Sampiron EG. Synthesis and biological evaluation of 12 novel (-)-camphene-based 1,3,4-thiadiazoles against Mycobacterium tuberculosis. Future Microbiol. 2020; 15: 723–38.
14. Arya VP, Fernandes F, Sudarsanam V. Synthesis of nitroheterocycles. I. Synthesis of 2-substituted 5-nitrothiophene derivatives and their antimicrobial activity. CIBA Res. Cent., Bombay, India. Indian Journal of Chemistry. 1972; 10(6):598-601.
15. Andanappa K, Gadad, Malleshappa N, Noolvi and Rajshekhar V, Karpoomath. Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. Bioorg. Med. Chem. 2004;12:5651–5659.

Р.О. Рахмонов - д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В.И. Никитина НАНТ, Таджикистан.

Ш.С. Шарипов - научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В.И. Никитина НАНТ

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний–производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.