

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Матійчук Юлія Едвардівна

УДК 547.722+547.771:547.412.11:547.233:547.491.3

ДИСЕРТАЦІЯ
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ
ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

226 – фармація, промислова фармація

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ю.Е. Матійчук

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Наукові керівники: Драпак Ірина Володимирівна, доктор фармацевтичних наук, професор; Огурцов Володимир Вікторович, кандидат фармацевтичних наук, доцент

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Матійчук Ю.Е. Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, МОЗ України, Львів, 2024.

Дисертаційна робота присвячена актуальному завданню сьогодення – дизайну біологічно активних речовин з протипухлинною, протимікробною та протизапальною активностями з метою створення потенційних лікарських засобів. Важливою групою гетероциклічних сполук зі значним біологічним потенціалом є похідні фурану. Природні та синтетичні похідні фурану здатні взаємодіяти з біологічними системами, модулюючи функції ферментів та рецепторів, і впливаючи на різноманітні метаболічні процеси в клітині. Для них характерний широкий спектр фармакологічної дії, зокрема протизапальної, протипухлинної та протимікробної. Слід відмітити, що функціоналізовані фурани – одні з найбільш доступних реактивів, що є важливим фактором у дизайні ліків, що в майбутньому може забезпечити комерційний успіх препарату. Важливим чинником, що зумовлює біологічну активність органічних речовин, є наявність функціональних груп. На основі аналізу літературних даних та доступних електронних баз даних SciFinder, Reaxys та SPRESI встановлено, що амідна група є найбільш поширеною серед функціональних груп в лікарських засобах та біологічно активних речовинах. Нітрильна група також широко розповсюджена у молекулах біологічно активних речовин. Обидві функціональні групи відіграють важливу роль у зв'язуванні субстрату з біологічними макромолекулами, а також мають суттєвий вплив на фармакокінетичні і фармакодинамічні процеси. Дана інформація слугувала для вибору об'єктів дослідження та їх напрямків.

Взаємодією хлорангідридів 2,4-диметил- і 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот та ароматичних амінів синтезовано 2,4-диметил-*N*-арилфуран-3-карбоксаміди і 2,5-диметил-*N*-арилфуран-3-карбоксаміди. Використовуючи як амінну компоненту 2-аміно-5-арилметилтіазоли, отримано 2,5-диметил-*N*-[5-(*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксаміди, що містять 2-амінотіазольну привілейовану структуру. Необхідні для цього похідні 2-амінотіазолу синтезовано з використанням солей діазонію як вихідних реагентів. Їх вводили в реакцію з акролеїном. Отримані α -хлоральдегіди при взаємодії з тіосечовиною були перетворені у цільові 5-*R*-бензилтіазол-2-іламіни.

Для отриманих 2,4-диметилфуран-3-карбоксамідів та 2,5-диметилфуран-3-карбоксамідів досліджено протизапальну активність на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Вищезгадані сполуки проявили різнопланову антиексудативну активність. У результаті проведених *in vivo* біологічних досліджень знайдено низку високоактивних сполук, дія яких була співмірна або вища за дію відомого протизапального засобу ібупрофену. Найактивнішими сполуками виявилися метил 2-[(2,4-диметил-3-фуроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат та 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід, активність яких становила 112.9% та 114.2% відповідно у порівнянні з ібупрофеном. Проведені докінгові дослідження добре корелюють з експериментальними даними.

Для 2,5-диметил-*N*-[5-(*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамідів вивчено протипухлинну активність методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). Проведені дослідження дозволили ідентифікувати 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід як сполуку-хіт зі значенням MG-MID GI₅₀ 4.22 мкМ, яке є нижчим у порівнянні з відомими протипухлинними лікарськими засобами – 5-фторурацилом і цисплатином, а також природньою речовиною протипухлинної дії – куркуміном. Як вище сказано, дана сполука є також ефективним

протизапальним засобом, що робить цю речовину багатообіцяючим об'єктом для подальших досліджень, оскільки запальні процеси є факторами ризику онкологічних захворювань.

Продовжуючи пошук нових протипухлинних агентів, нами здійснено синтез похідних 2-бензофуранкарбоксамідів та проведено скринінг їх протипухлинної активності. Серед зазначеного класу сполук найактивнішими виявились похідні *N*-[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамідів з середньою мітотичною активністю $GR = -4.31 - 44.38\%$. Особливістю цих сполук є наявність привілейованого 2-амінотіазольного фрагменту. Серед них сполука *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід показала найкращу високу інгібуючу активність ($GI_{50} < 10$ мкМ) щодо всіх досліджених 58 ліній пухлинних клітин людини зі значеннями MG-MID $GI_{50} 2.03$ мкМ.

На основі 5-арил-2-фуранкарбонових та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот синтезовано низку відповідних амідів. У співпраці з CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), що фінансується Wellcome Trust (Великобританія) and The University of Queensland (Австралія) здійснено скринінг антимікробної активності. Тестовими бактеріями було використано штами *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 43300, *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) ATCC 27853, *Acinetobacter Baumannii* (*A. Baumannii*) ATCC 19606. Для вивчення фунгіцидної дії обрано тестові штами грибків: *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 90028 і *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) ATCC 208821. Дані патогени найпоширеніші і є причиною основної кількості інфекційних хвороб та смертельних випадків. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати три високоактивні похідні 5-[2-(трифторметил)феніл]-*N*-(арил)-2-фурамідів (арил: феніл, 2-метилфеніл та 2-фторфеніл), що проявляють протигрибкову активність щодо штаму грибка *C. neoformans* ATCC 208821. Особливістю цих похідних є наявність *орто*-трифторметилфенільної групи в п'ятому положенні фуранового циклу. Цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок людини та еритроцитів людини в досліджуваних концентраціях не

виявлено. Виразної протипухлинної активності для цього класу сполук не спостерігалось.

Також значну протигрибкову активність щодо цього ж штаму (*C. neoformans* ATCC 208821) проявили похідні на основі морфоліну, зокрема 4-[5-(4-нітрофеніл)-2-фууроїл]морфолін, 4-{{5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил} карбонотіоїл}морфолін та 4-{{5-(4-бромфеніл)-2-фурил} карбонотіоїл}морфолін. Даний факт дає підстави стверджувати, що біоізостерна заміна амідної групи на тіоамідну не має критичного впливу на біологічну активність.

Розроблено синтез 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрілонітрилів та 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрилів. Особливістю цих сполук є те, що всі вони містять у своїй структурі привілейований фрагмент (імідазольний, тіазольний та хіназоліновий). Вони також є акцепторами Міхаеля. Нітрильна група в цих сполуках міститься біля подвійного зв'язку, в результаті чого елімінування ціанід аніону не спостерігається в біологічних середовищах, що дозволяє уникнути токсичності, яку спричиняє цей йон. Взаємодією фурфуролу та його 5-арилзаміщених з бензімідазолацетонітрилом, бензтіазолілацетонітрилом, 4-арилтіазолілацетонітрилами та їхніми фурановим і тіофеновим біоізостерами ((4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)-ацетонітрилом, (4-тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)-ацетонітрилом), а також (4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл)-ацетонітрилом. Отримано комбінаторну бібліотеку похідних 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрілонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)акрілонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрилу. Для отриманих сполук досліджено протипухлинну активність. Як було встановлено, даний клас сполук володіє значно меншим потенціалом у порівнянні з амідами фуранкарбонівих кислот. Нам вдалося ідентифікувати 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрілонітрил. Його активність була аналогічного порядку як і цисплатину, куркуміну та гефітинібу.

Вивчено взаємодію 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду зі сполуками з активною метиленою групою, зокрема з тіазолілацетонітрилами та ціанацетамідами. Синтезовано низку нових похідних 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-

2-іл)-2-ціано-*N-R*-акриламідів та 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів. Взаємодією цього ж альдегіду з ацетооцтовим естером та аміаком в умовах реакції Ганча отримано діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат. Для отриманих сполук вивчено протипухлинну активність. Обидва досліджувані похідні 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів проявили значну цитотоксичну дію. В той же час 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N-R*-акриламід та діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат були малоактивні. 3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил проявляв протипухлинну дію в концентрації (MG-MID = 0.69 мкМ), що є на порядок нижчою, ніж у препаратів порівняння. Найбільш чутливими виявилися до цієї сполуки лінії лейкемії (середня інгібуюча концентрація GI₅₀ = 0.27 мкМ). Введення хлору в *пара*-положення фенільного ядра (3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-[4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-іл]акрилонітрил) призводить до суттєвої втрати активності.

Структуру, склад та чистоту синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами ¹H ЯМР-спектроскопії та тонкошарової хроматографії.

Проведено розрахунки ADME-Tox параметрів з використанням інтернет-ресурсів pkCSM і SwissADME, що вказують про подальшу перспективність дослідження похідних фуранкарбонових кислот.

Проведено спрямований синтез 96 сполук. У результаті біологічного скринінгу ідентифіковано 17 сполук-хітів з протипухлинною, протимікробною і протизапальною активностями. Також було виявлено певні залежності між хімічною структурою та біологічною активністю цих речовин.

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць.

Ключові слова: органічні сполуки, ацилювання, арилювання, фуранкарбоксаміди, реакція Кневенагеля, 3-фуран-2-ілакрилонітрил, ЯМР спектроскопія, біологічна активність, антибактеріальна активність, протигрибкова активність, протизапальна активність, протипухлинна активність, кореляція структура-активність, ADME-Tox параметри.

ANNOTATION

Matiichuk Y. E. Synthesis and biological activity of furancarboxylic acid derivatives. – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy: specialty 226 – Pharmacy, Industrial Pharmacy (22 – Healthcare). – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

The dissertation work is devoted to the urgent task of today – the design of biologically active substances with antitumor, antimicrobial and anti-inflammatory activities in order to create potential medicines. Furan derivatives are an important group of heterocyclic compounds with significant biological potential. Natural and synthetic furan derivatives are able to interact with biological systems, modulating the functions of enzymes and receptors, and affecting various metabolic processes in the cell. They are characterized by a wide range of pharmacological effects, in particular anti-inflammatory, antitumor and antimicrobial. It should be noted that functionalized furans are one of the most available reagents, which is an important factor in the design of drugs, which can ensure the commercial success of the drug in the future. An important factor determining the biological activity of organic substances is the presence of functional groups. Based on the analysis of literature data and the available electronic databases of SciFinder, Reaxys and SPRESI, it was established that the amide group is the most common among functional groups in medicinal products and biologically active substances. The nitrile group is also widespread in the molecules of biologically active substances. Both functional groups play an important role in binding the substrate to biological macromolecules, and also have a significant impact on pharmacokinetic and pharmacodynamic processes. This information was used to select research objects and their directions.

2,4-Dimethyl-*N*-arylfuran-3-carboxamides and 2,5-dimethyl-*N*-arylfuran-3-carboxamides were synthesized by the interaction of 2,4-dimethyl- and 2,5-dimethylfuran-3-carboxylic acid chlorides and aromatic amines. Using 2-amino-5-arylmethylthiazole as an amine component, 2,5-dimethyl-*N*-[5-(*R*-benzyl)-1,3-thiazol-

2-yl]furan-3-carboxamides containing 2-aminothiazole privileged structure. The necessary 2-aminothiazole derivatives were synthesized using diazonium salts as starting reagents. They were introduced into the reaction with acrolein. The resulting α -chloroaldehydes were transformed into the target 5-R-benzylthiazol-2-ylamines upon interaction with thiourea.

The anti-inflammatory activity of the obtained 2,4-dimethylfuran-3-carboxamides and 2,5-dimethylfuran-3-carboxamides was investigated on the carrageenan model of inflammatory paw edema in white rats. The above-mentioned compounds showed diverse anti-exudative activity. As a result of *in vivo* biological studies, a number of highly active compounds were found, the effect of which was comparable or higher than the effect of the well-known anti-inflammatory drug ibuprofen. The most active compounds were methyl 2-[(2,4-dimethyl-3-furoyl)amino]-4,5-dimethoxybenzoate and 2,5-dimethyl-*N*-[5-(4-chlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]furan-3-carboxamide, the activity of which was 112.9% and 114.2%, respectively, compared to ibuprofen. Docking studies correlate well with experimental data.

For 2,5-dimethyl-*N*-[5-(*R*-benzyl)-1,3-thiazol-2-yl]furan-3-carboxamides, the antitumor activity was studied by the method of highly effective biological screening in accordance with the international scientific program of the National Institute of Health USA – DTP (Developmental Therapeutic Program) of the National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA). The conducted studies made it possible to identify 2,5-dimethyl-*N*-[5-(4-chlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]furan-3-carboxamide as a hit compound with an MG-MID GI50 value of 4.22 μ M, which is lower compared to well-known drugs – 5-fluorouracil and cisplatin, as well as the natural antitumor substance – curcumin. As mentioned above, this compound is also an effective anti-inflammatory agent, which makes this substance a promising subject for further research, since inflammation is one of the causes of cancer.

Continuing the search for new antitumor agents, we synthesized 2-benzofurancarboxamide derivatives and screened their antitumor activity. Among the specified class of compounds, *N*-[5-(arylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-benzofuran-2-carboxamide derivatives with average mitotic activity GP = -4.31 – 44.38% turned out

to be the most active. A feature of these compounds is the presence of a privileged 2-aminothiazole fragment. Among them, the compound *N*-[5-(3-methylbenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-benzofuran-2-carboxamide showed the best high inhibitory activity (GI₅₀ <10 μM) against all 58 tumor cell lines tested human with MG-MID GI₅₀ values of 2.03 μM.

A number of corresponding amides were synthesized on the basis of 5-aryl-2-furan-3-carboxylic acids and 5-aryl-2-methylfuran-3-carboxylic acids. In cooperation with CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), funded by the Wellcome Trust (Great Britain) and The University of Queensland (Australia), screening of antimicrobial activity was carried out. The strains of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 43300, *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) ATCC 27853, *Acinetobacter Baumannii* (*A. Baumannii*) ATCC 19606. To study the fungicidal effect, test strains of fungi were chosen: *Candida albicans* (*C.albicans*) ATCC 90028 and *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) ATCC 208821. These pathogens are the most common and are the cause of the main number of infectious diseases and deaths. The conducted studies made it possible to identify three highly active derivatives of 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-*N*-(aryl)-2-furamides (aryl: phenyl, 2-methylphenyl, and 2-fluorophenyl), which show antifungal activity against the strain of the fungus *C. neoformans* ATCC 208821. The peculiarity of these derivatives is the presence of an ortho-trifluoromethylphenyl group in the fifth position of the furan cycle. Cytotoxicity against human embryonic kidney cells and human erythrocytes was not detected in the tested concentrations. No significant antitumor activity was observed for this class of compounds.

Derivatives based on morpholine, in particular 4-[5-(4-nitrophenyl)-2-furoyl]morpholine, 4-[[5-(4-isopropylphenyl) -2-furyl]carbonothioyl]morpholine and 4-[[5-(4-bromophenyl)-2-furyl]carbonothioyl]morpholine. This fact gives reason to claim that the bioisosteric replacement of an amide group with a thioamide group does not have a critical effect on biological activity.

The synthesis of 2-azolyl-3-furan-2-yl acrylonitrile and 3-furan-2-yl-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)acrylonitrile was developed. The peculiarity of these compounds is that they all contain a privileged fragment (imidazole, thiazole and quinazoline) in their structure. They are also Michael's acceptors. The nitrile group in these compounds is located near the double bond, as a result of which elimination of the cyanide anion is not observed in biological environments, which allows to avoid the toxicity caused by this ion. The interaction of furfural and its 5-aryl substituted with benzimidazolacetonitrile, benzthiazolylacetonitrile, 4-arylthiazolylacetonitrile and their furan and thiophene bioisosteres ((4-furan-2-yl-thiazol-2-yl)-acetonitrile, (4-thiophen-2-yl-thiazol-2-yl)-acetonitrile), as well as (4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)-acetonitrile. A combinatorial library derivatives of 3-furan-2-yl-2-(thiazol-2-yl)acrylonitrile, 3-furan-2-yl-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)acrylonitrile and 3-[5-arylfuran-2-yl]-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)acrylonitrile was obtained. Antitumor activity was investigated for the obtained compounds. As it was established, this class of compounds has a significantly lower potential compared to amides of furancarboxylic acids. We were able to identify 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-3-[5-(4-chlorophenyl)furan-2-yl]-acrylonitrile. Its activity was similar to that of cisplatin, curcumin, and gefitinib.

The interaction of 5-benzothiazol-2-ylfuran-2-carbaldehyde with compounds with an active methylene group, in particular with thiazolyl acetonitrile and cyanacetamide, was studied. A number of new derivatives of 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-cyano-N-R-acrylamides and 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-(4-arylthiazol-2-yl)acrylonitriles were synthesized. Diethyl-4-[5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-furyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate. Antitumor activity was studied for the obtained compounds. Both studied derivatives of 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-(4-arylthiazol-2-yl)acrylonitrile showed significant cytotoxic effect. At the same time, 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-cyano-N-R-acrylamides and diethyl-4-[5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-furyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate were weakly active. 3-(5-Benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-(4-phenylthiazol-2-yl)acrylonitrile showed an antitumor effect at a concentration (MG-MID = 0.69 μ M), which is an order

of magnitude lower than in comparison of drugs. Leukemia lines were most sensitive to this compound (average inhibitory concentration $GI_{50} = 0.27 \mu\text{M}$). The introduction of chlorine into the para-position of the phenyl nucleus (3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-[4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl]acrylonitrile) leads to a significant loss of activity.

The structure, composition, and purity of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, ^1H NMR spectroscopy, and thin-layer chromatography.

Calculations of ADME-Tox parameters were carried out using pkCSM and SwissADME Internet resources, which indicate the future prospects of furancarboxylic acid derivative research.

Directed synthesis of 96 compounds was carried out. As a result of biological screening, 17 hit compounds with antitumor, antimicrobial and anti-inflammatory activities were identified. Certain dependencies between the chemical structure and biological activity of these substances were also revealed.

27 scientific works have been published based on the materials of the dissertation.

Keywords: organic compounds, acylation, arylation, furancarboxamides, Knevenagel reaction, 3-furan-2-yl-acrylonitrile, NMR spectroscopy, biological activity, antibacterial activity, antifungal activity, anti-inflammatory activity, antitumor activity, structure-activity correlation, ADME-Tox parameters.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті:

1. Матійчук ЮЕ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- і 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрilів. Фармацевтичний Часопис. 2019;1:25–32. DOI:10.11603/2312-0967.2019.1.9929 (Фахове видання). Доступно: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/9929/9556>. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, обробка й узагальнення результатів, участь у написанні статті).

2. Matiichuk Y, Ogurtsov V, Ostapiuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of 2-methyl-3-furamides. *Biointerface Research in Applied Chemistry* [Internet]. 2020;10(4):5809-5814. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.809814> (SCOPUS). Available from: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/04/20695837104809814.pdf>. (*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті*).

3. Matiichuk Y, Ostapiuk Y, Chaban T, Sulyma M, Sukhodolska N, Matiychuk V. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Benzofurancarboxamides. *Biointerface Research in Applied Chemistry* [Internet]. 2020;10(6):6597-6609. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.65976609> (SCOPUS). Available from: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/05/20695837106.65976609.pdf>. (*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектрів ^1H ЯМР, участь у написанні статті*).

4. Matiichuk YE, Sulyma MI, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and biological evolution *N*-(R^1 -phenyl)-5-(R -phenyl)-2-furamides. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(12):5837-5843. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.01017.3 (SCOPUS). Available from: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-12-32>. (*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті*).

5. Matiichuk YE, Ostapiuk YV, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and anticancer properties of *N*-(5- R -benzyl-1, 3-thiazol-2-yl)-2,5-dimethyl-3-furamides. *Biopolymers & Cell*. 2020;36(1):75-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A22> (SCOPUS). Available from: <http://biopolymers.org.ua/pdf/36/1/078/biopolym.cell-2020-36-1-078-en.pdf>. (*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті*).

6. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Ogurtsov V, Kostyshyn L, Matiychuk V. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory activity 2, 4-dimethyl-*N*-(2-aryl)-3-furamides. European Chemical Bulletin [Internet]. 2020;9(10-12):410-415. DOI: <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2020.9.410-415> (SCOPUS). Available from: <https://www.eurchembull.com/uploads/paper/b2e28eab85bce805136d3f82cb5caaf9.pdf>. *(Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, обробка й узагальнення результатів, участь у написанні статті).*

7. Matiichuk YE, Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Matiychuk VS. Antitumor properties of novel 2-(1*H*-benzoimidazol-2-yl and 2-benzothiazol-2-yl)-3-(5-phenylfuran-2-yl)-acrylonitriles derivatives. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020;13(8):3690-3696. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00653.8 (SCOPUS). Available from: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-8-23>. *(Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті).*

8. Matiichuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Anticancer properties of some novel 2-hetaryl-3-(5-arylfuran-2-yl)-acrylonitriles. Biointerface Research in Applied Chemistry [Internet]. 2021;11(2):8844-8853. DOI: 10.33263/BRIAC112.88448853 (SCOPUS). Available from: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/08/20695837112.88448853.pdf>. *(Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті).*

9. Matiichuk Y, Gorak Y, Martyak R, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and antimicrobial activity of 4-(5-aryl-2-furoyl)morpholines and 4-[(5-aryl-2-furyl)carbonothioyl] morpholines. Pharmacia. 2021;68(1):175-179. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e46942> (SCOPUS). Available from: https://www.researchgate.net/publication/348768522_Synthesis_and_antimicrobial_activity_of_4-5-ARYL-2-FUROYLmorpholines_and_4-5-ARYL-2-FURYLCarbonothioyl_morpholines. *(Особистий внесок: виконання*

експериментальних досліджень, обробка й узагальнення результатів, участь у написанні статті).

10. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and anticancer properties of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. *Current Chemistry Letters*, 2022;11(3):269-274. DOI: 10.5267/j.ccl.2022.4.002 (SCOPUS). Available from: https://www.growingscience.com/ccl/Vol11/ccl_2022_15.pdf. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті).

11. Matiichuk Y, Drapak I, Darmograi N, Bartoshyk N, Drapak Y, Matiychuk V. Synthesis and biological activity of rhodanine-furan conjugates: A review. *Current Chemistry Letters*, 2024;13(2):287-302. DOI: 10.5267/j.ccl.2023.12.003 (SCOPUS). Available from: https://www.growingscience.com/ccl/Vol13/ccl_2023_79.pdf. (Особистий внесок: опрацювання даних пошукової системи SciFinder, аналіз та систематизація літературних даних, підготовка статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність похідних 3-(5-арилфурил-2-іл)-акрилонітрилу. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. 14-15 березня 2019 р. у 2-х т. м. Харків: НФаУ, 2019. Т. 2. С. 177. (Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).

13. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Чабан ТІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Дизайн комбінаторної бібліотеки похідних 5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурилметилена та протипухлинні властивості синтезованих сполук. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»: матеріали III Всеукраїнської наукової конференції. 17 квітня 2019 р. м. Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І.Франка, 2019. С. 284–285.

(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).

14. Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Матійчук ВС. Протимікробна активність морфолідів та тіоморфолідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот. Біологічні дослідження – 2020: Збірник наукових праць XI Всеукраїнської науково-практичної конференції. м. Житомир: 2020. С. 199-201. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

15. Матійчук Ю. Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот. Annals of pharmaceutical faculty. April 2021. Lviv: Danylo Halysky Lviv National Medical University, 2021. Vol. 7. P. 14-20.

16. Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Чабан ТІ, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Протизапальні властивості деяких 2-метил-3-фурамідів. Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету. 10 вересня 2021 р. м. Харків: НФаУ, 2021. С. 29-30. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

17. Матійчук Ю, Остап'юк Ю, Горак Ю, Чабан Т, Матійчук В. Синтез та дослідження протипухлинної активності нових бензофуранкарбоксамідів. Всеукраїнська конференція наукових дослідників. Вересень 19-25, 2021, м. Львів, Секція «Всеукраїнський симпозіум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. Орлова» С. 94. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

18. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Чабан ТІ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження протипухлинної активності нових похідних на основі 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 22-23 вересня 2022 р. м. Тернопіль: ТНМУ, 2022.

С. 12-14. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

19. Матійчук Ю, Горак Ю, Чабан Т, Драпак І, Чабан І, Матійчук В. Протипухлинні властивості деяких нових похідних на основі 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. Запорізький фармацевтичний форум – 2022. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С.63-64. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

20. Матійчук Ю, Драпак І. Синтез та протипухлинна активність 2-гетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрilів. Запорізький фармацевтичний форум – 2022. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С.62-63. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

21. Матійчук ЮЕ, Чабан ТІ, Горак ЮІ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження протипухлинних властивостей нових похідних 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран/тіофен-2-ілтіазол-2-іл)акрилонітрилу. XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023» 24–26 квітня 2023 р., Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2023. С. 126. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

22. Matiichuk Yu. Synthesis and anticancer activity of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. Annals of pharmaceutical faculty. April 2023. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2023. Vol. 9. P. 10-12.

23. Матійчук ЮЕ, Чабан ТІ, Драпак ІВ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез деяких нових 2-метил-3-фурамідів. Матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» 18 травня 2023 р., м. Харків – Електрон. дані. Х.:

НФаУ, 2023. С. 193. (*Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез*).

24. Драпак І, Матійчук Ю, Драпак Я, Тухар І, Мацюра В. Цілеспрямований пошук нових біологічно активних молекул – потенційних лікарських засобів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023». 23-24 листопада 2023 р., м. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. С. 52. (*Особистий внесок: участь у проведенні in silico досліджень, обробці й узагальненні одержаних даних*).

25. Матійчук Ю, Драпак І, Матійчук В. Синтез та протипухлинна активність похідних 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран/тіофен-2-ілтіазол-2-іл)акрилонітрилу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023». 23-24 листопада 2023 р., м. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. С. 88. (*Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез*).

26. Drapak Y, Vashchenko S, Matiychuk J, Kaminsky D, Drapak I. Molecular design of new molecules based on 5-benzyl-2-aminothiazole scaffold as potential biologically active agents. «Ліки – людині»: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. 21-22 березня 2024 року, м. Харків: НФаУ, 2024. С. 18-19. (*Особистий внесок: участь у проведенні in silico досліджень, обробці й узагальненні одержаних даних*).

27. Драпак ІВ, Камінський ДВ, Ващенко СО, Драпак ЯМ., Ващенко О.О., Матійчук ЮЕ. Молекулярний дизайн нових молекул на основі 5-бензил-2-амінотіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів. Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку [Електронний ресурс]: тези допов. всеукр. наук.-практич. конф. з міжнарод. участю, 9–12 квітня 2024, Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С.42-43. (*Особистий внесок: участь у проведенні in silico досліджень, обробці й узагальненні одержаних даних*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ПОХІДНІ ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН (огляд літератури)	29
1.1 Роль фуранового циклу в дизайні лікарських засобів	29
1.2 Амідни як найважливіший клас функціоналізованих органічних сполук у дизайні лікарських засобів	34
1.3 Нітрили як потенційні лікарські засоби	41
1.3.1 Особливості властивостей нітрильної групи в дизайні біологічно активних речовин та створенні лікарських засобів	41
1.3.2 Ароматичні нітрили як біологічно активні речовини та лікарські засоби	43
1.3.3 Похідні акрилонітрилу як біологічно активні речовини та лікарські засоби	44
1.3.4 <i>N</i> -ціангуанідини як біологічно активні речовини та лікарські засоби	45
1.3.5 Амініонітрили як лікарські засоби та кандидати в лікарські засоби	47
1.3.6 Основні сучасні підходи до синтезу нітрילів	48
1.4 Синтез та біологічна активність амідів, отриманих на основі кислот фуранового ряду	48
1.5 Синтез та біологічна активність похідних 3-фурилакрилонітрилів	63
Висновки до розділу 1	71
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА, ПРОТИПУХЛИННА І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ ТА ТІОАМІДІВ НА ОСНОВІ ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ	72

2.1 Синтез та біологічна активність амідів 2,4- та 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот	72
2.1.1 Протизапальна активність амідів 2,4- та 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот	76
2.1.2. Протипухлинна активність амідів 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот	82
2.2 Синтез та протипухлинна активність бензофуран-2-карбоксамідів	89
2.3 Синтез та біологічна активність амідів та деяких тіоамідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот	102
2.4 Опис експериментів	112
2.4.1 Матеріали та методи синтетичних експериментів	112
2.4.2 Фармакологічні методи дослідження	126
Висновки до розділу 2	131
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 3-ФУРАН-2-ІЛАКРИЛОНІТРИЛУ	133
3.1 Опис експериментів	147
Висновки до розділу 3	154
РОЗДІЛ 4 5-БЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛФУРАН-2-КАРБАЛЬДЕГІД У СИНТЕЗІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ	155
4.1 Опис експериментів	161
Висновки до розділу 4	163
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ADME-ТОХ ПАРАМЕТРІВ НАЙБІЛЬШ ПЕРСПЕКТИВНИХ СПОЛУК ПРОТИПУХЛИННОЇ, ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ	164
Висновки до розділу 5	185
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	187
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	190
ДОДАТКИ	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення)
CO-ADD	The Community for Antimicrobial Drug Discovery, міжнародна програма дослідження протимікробної активності, що здійснюється в університеті Квінсленда (Австралія)
CYP450	білок цитохром P-450
DTP	Developmental Therapeutic Program, міжнародна наукова програма Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США)
ED ₅₀	середньоефективна доза
HBA	акцептор водневого зв'язку
HBD	донор водневого зв'язку
HDAC	гістондеацетилаза
IC ₅₀	концентрація напівмаксимального інгібування
LOAEL	lowest observed adverse effect level (найнижчий спостережуваний рівень побічних ефектів)
Log P	ліпофільність (розрахований коефіцієнт розподілу в системі октанол-вода)
Log S	логарифм розрахованого значення розчинності органічної речовини у воді
MG-MID	середнє значення Log GI ₅₀ для всіх клітинних ліній
MIC	мінімальна інгібуюча концентрація
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
μM	мікромоль/л
SwissADME	веб-інструмент для прогнозування фармакокінетики (фармакологічних властивостей), подібності та сумісності органічних молекул з ліками

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

На сьогодні основним завданням медичної хімії є створення ефективних та низькотоксичних лікарських засобів. Їх пошук здійснюється серед різноманітних класів сполук, в першу чергу гетероциклічних сполук. Важливою групою гетероциклічних сполук зі значним біологічним потенціалом є похідні фурану [1-6]. Фуранвмісні сполуки та конденсовані аналоги (бензофуран, нафтофуран, антрафуран та ін.) широко розповсюджені серед природних речовин. Як природні, так і синтетичні похідні фурану володіють здатністю взаємодіяти з біологічними системами, модулюючи функції ферментів та рецепторів, і впливаючи на різноманітні метаболічні процеси в клітині. Для них характерний широкий спектр фармакологічної активності, включаючи протизапальну [1-7], протипухлинну [1-6, 8, 9] та протимікробну [1-7, 9] дію. Похідні фурану легко проникають крізь біологічні мембрани, що дозволяє швидко досягати місця дії.

Важливим чинником, який відповідає за біологічну активність органічних сполук, є наявність функціональних груп [10-11]. Вони забезпечують ефективну взаємодію молекули ліганду з рецепторами за рахунок утворення ковалентних, йонних чи водневих зв'язків. Також вони можуть суттєво впливати на розподіл електронної густини в молекулі і тим самим суттєво впливати на її біологічну активність [10-12]. Органічні кислоти та їх похідні (естери, аміді, нітрили) – найпоширеніший клас лікарських засобів [11]. Для функціональних груп вищезгаданих сполук є широкі можливості здійснення біоізостерних перетворень, що важливо при дизайні комбінаторних бібліотек та оптимізації сполуки-лідера [13-15].

Bemis GW and Murcko MA [16] в кінці минулого століття сформулювали концепцію привілейованих каркасів. Вони проаналізували 5120 структур наявних на фармацевтичному ринку лікарських препаратів та ідентифікували серед них 1179 топологічних молекулярних каркасів. Як виявилось, 32 з них представляють більше половини лікарських засобів. Молекулярні каркаси **A**, **B**, **C** (рис. 1) є одними з найбільш розповсюджених серед лікарських засобів (синім кольором

вказано номер за градацією розповсюдженості молекулярних каркасів). У зв'язку з цим дизайн похідних фуранкарбонових кислот з вищезгаданими молекулярними каркасами були обрані як предмет нашого дисертаційного дослідження.

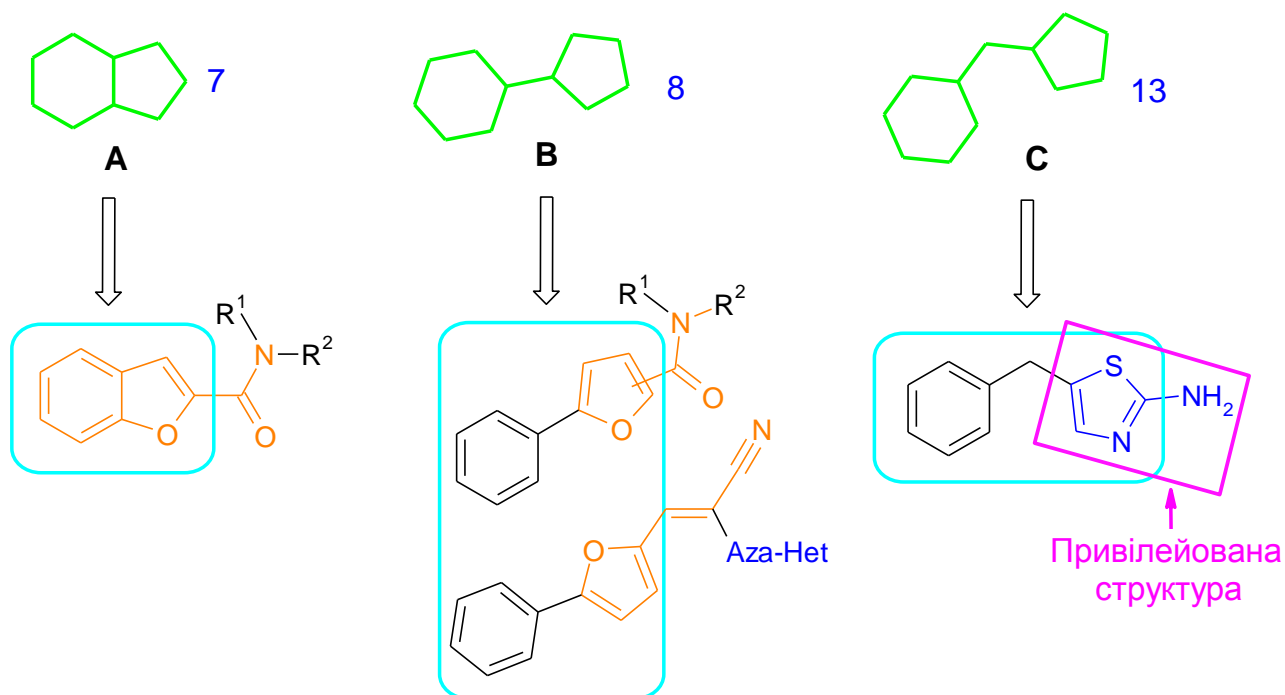


Рис. 1. Привілейовані молекулярні каркаси та структури відповідних гетероциклічних сполук, які були предметом дисертаційного дослідження.

Важливим чинником у дизайні ліків є простота синтезу, доступність вихідних речовин, що в майбутньому може забезпечити комерційний успіх препарату. В цьому плані слід відмітити, що функціоналізовані фурани – одні з найбільш доступних реактивів.

Наведені вище факти дають підстави вважати, що дослідження синтезу та біологічної активності похідних фуранкарбонових кислот є актуальним науковим завданням сьогодення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота Матійчук Ю.Е. є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, державні реєстраційні номери тем: 0116U004500 (2016-2020 р.р.) та 0121U107504 (2021-2025 р.р.).

Деякі матеріали дисертації також увійшли в науково-дослідну роботу «Спрямований пошук "лікоподібних" молекул серед нових азолів із застосуванням стратегії *in silico* дизайну» (фундаментальні дослідження), фінансовану МОЗ України, державний реєстраційний номер 0121U109330 (2021-2023 р.р.), виконану у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, дисертантка – відповідальний виконавець зазначеної теми.

Також деякі матеріали дисертації входять у науково-дослідну роботу, фінансовану МОЗ України, «Дизайн малих синтетичних молекул на основі 5-бензил-2-амінотіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів» (фундаментальні дослідження), державний реєстраційний номер 0124U001313 (2024-2026 р.р.), яка виконується у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

Мета і завдання дослідження

Метою роботи був синтез похідних фуранкарбонових кислот, зокрема фуран-2- та фуран-3-карбоксамідів, а також 3-фуран-2-ілакрілонітрилів та дослідження їх протимікробних, протипухлинних та протизапальних властивостей. Ідентифікація високоактивних і малотоксичних сполук-лідерів, перспективних для подальшої оптимізації з метою створення нових лікарських засобів зазначеного вище профілю дії.

Для досягнення цієї мети поставлено наступні завдання:

- провести молекулярний дизайн та здійснити синтез нових комбінаторних бібліотек похідних фурил-2- і фурил-3-карбоксамідів та 3-фуран-2-ілакрілонітрилів;
- підтвердити будову та індивідуальність усіх синтезованих речовин за допомогою ^1H ЯМР- та ^{13}C ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом;
- для синтезованих сполук дослідити *in vitro* протипухлинну, антибактеріальну та протигрибкову активності, а також *in vivo* протизапальну активність;
- ідентифікувати сполуки-хіти, перспективні для подальшої оптимізації;
- провести *in silico* дослідження з використанням молекулярного докінгу, а також здійснити прогнозування біодоступності та токсичності сполук-лідерів і

зробити аналіз їх перспективності для застосування як потенційних лікарських засобів.

Об'єкт дослідження: органічний синтез похідних фурил-2- і фурил-3-карбоксамідів та 3-фуран-2-ілакрілонітрилів; фізико-хімічні властивості синтезованих речовин; протимікробні, протипухлинні та протизапальні властивості похідних фурил-2- і фурил-3-карбоксамідів та 3-фуран-2-ілакрілонітрилів.

Предмет дослідження: похідні фурил-2- і фурил-3-карбоксамідів та 3-фуран-2-ілакрілонітрилів як потенційні біологічно активні речовини.

Методи дослідження

Для синтезу цільових похідних фурил-2- і фурил-3-карбоксамідів та 3-фуран-2-ілакрілонітрилів було використано загальноприйняті методи рідкофазового органічного синтезу. Для підтвердження будови та чистоти синтезованих речовин використано ^1H ЯМР- і ^{13}C ЯМР-спектроскопії та елементний аналіз. У співпраці з Національним інститутом раку (США) та спільнотою CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), що фінансується Wellcome Trust (Великобританія) та The University of Queensland (Австралія) досліджено *in vitro* протипухлинну та протимікробну активність. Протизапальну активність досліджували *in vivo* на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів у співпраці з кафедрою фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. *In silico* дослідження виконано з використанням програмних пакетів Omega2, Hybrid, Make Receptor та інтернет-ресурсів pkCSM і SwissADME.

Наукова новизна отриманих результатів

Здійснено синтез комбінаторних бібліотек амідів фуранкарбонових кислот, 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрілонітрилів, 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)акрілонітрилів, 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрілонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)акрілонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)акрілонітрилу. У результаті проведених досліджень отримано 96 нових речовин.

Для отриманих сполук здійснено скринінг *in vitro* протипухлинної, протимікробної та *in vivo* протизапальної активностей. Знайдено низку високоактивних речовин зазначеного профілю дії, зокрема 7 сполук з протипухлинною, 6 з протимікробною та 5 з протизапальною активностями. Встановлено певні залежності між хімічною структурою і біологічною дією цих речовин.

Ідентифіковано 2-[(2,4-диметил-3-фуроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат та 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід як найбільш активні сполуки протизапальної дії. 3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил проявляє протипухлинну активність в наномолярних концентраціях. Найбільш чутливі до цієї сполуки є лінії лейкемії. Встановлено, що *N*-(2-метилфеніл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фурамід та 4-{{5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил}карбонотіоїл}морфолін проявляють високу протигрибкову активність щодо штаму *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821, їх цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок людини та еритроцитів людини не спостерігалася. Серед вищезгаданих речовин 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід проявляє як протипухлинну, так і протизапальну дію, що може бути використано для поліфармакологічного та мультитаргентного підходів drug design.

З метою визначення подальших перспектив дослідження сполук-хітів та аналогів на їх основі проведено розрахунки ADME-Tox параметрів з використанням інтернет-ресурсів pkCSM і SwissADME. Вони вказують на доцільність подальшого їх вивчення.

Практичне значення отриманих результатів

Результати проведених досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу і навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету. Мета впровадження: поглиблення знань студентів

та науковців з питань розширення та вдосконалення синтетичних методів, оптимізації пошуку потенційно активних нових речовин, зокрема похідних фуранкарбонових кислот.

Грунтуючись на результатах біологічного скринінгу ідентифіковано низку високоактивних сполук з протипухлинною, антибактеріальною, протигрибковою та протизапальною активностями, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. Показано можливості використання похідних фурил-2- і фурил-3-карбоксамідів та 3-фуран-2-ілакрилонітрилів у дизайні нових біологічно активних речовин як перспективних нових лікарських засобів.

Дана дисертаційна робота вносить посильний вклад для подальших досліджень у сфері розробки потенційних лікарських засобів. Знання, отримані у результаті виконання роботи, можуть стати цінним внеском у розвиток сучасної фармацевтичної науки.

Особистий внесок здобувача

Аналіз і систематизація літературних даних, основна частина синтетичної роботи та інтерпретація спектральних даних і протоколів біологічної активності, здійснення комп'ютерних розрахунків виконано особисто автором. Формування стратегії наукового дослідження здійснено під керівництвом наукових керівників, обговорення отриманих результатів, основних положень та висновків виконано під керівництвом наукових керівників та у співпраці з профільними науковцями, з якими були проведені дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук. Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві.

Апробація результатів дисертації

Основні результати дисертаційного дослідження представлено на науково-практичних конференціях: III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 14-15 березня 2019 р.); III Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (м. Житомир, 17 квітня 2019 р.); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції «Біологічні

дослідження – 2020» (м. Житомир, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р.); Всеукраїнській конференції наукових дослідників, секція «Всеукраїнський симпозіум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. Орлова» (м. Львів, 19-25 вересня 2021 р.); ІХ науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 22-23 вересня 2022 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум» (м. Запоріжжя, 17-18 листопада 2022 р.); XV Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023» (м. Харків, 24-26 квітня 2023 р.); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (м. Харків, 18 травня 2023 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023» (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.); VII Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині» (м. Харків, 21-22 березня 2024 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 9-12 квітня 2024 р.). Підсумки проведених досліджень за темою дисертації доповідалися на звітних конференціях аспірантів фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Фаховий семінар з апробації дисертації проведено на засіданні кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, 2024 р.).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, з яких 10 статей, що індексуються наукометричною базою Scopus, 1 стаття у фаховому виданні України, вони представлені на різноманітних конференціях, за якими опубліковано 16 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 229 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 156 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 36 таблицями та 100 рисунками. Список використаних джерел містить 234 найменування.

РОЗДІЛ 1

ПОХІДНІ ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН (огляд літератури)

1.1 Роль фуранового циклу в дизайні лікарських засобів

Згідно з даними *Subbaiah, Meanwel, 2021* найпоширенішою циклічною системою в лікарських засобах, що продаються на фармацевтичному ринку, є бензольний цикл [17]. Однак аналіз практики медичної хімії на початку XXI століття також підкреслив значний внесок арильних циклів на негативні фізико-хімічні властивості сполук-лідерів, що суттєво обмежувало можливості їх оптимізації для створення ефективних ліків. Одним з підходів для вирішення цієї проблеми стало застосування методу біоізостерних заміन. Це часто призводить до посилення ефективності, розчинності, проникності та зміни метаболічних властивостей. Типовими біоізостерами бензольного кільця є піридиновий, тіофеновий і, зокрема, фурановий цикли (рис. 1.1) [13-15]. Бензольний та фурановий цикли є ароматичними, проте суттєво відрізняються енергіями спряження (36 ккал/моль та 16 ккал/моль відповідно), що має суттєвий вплив як на хімічні, так і на біологічні властивості [18-19].

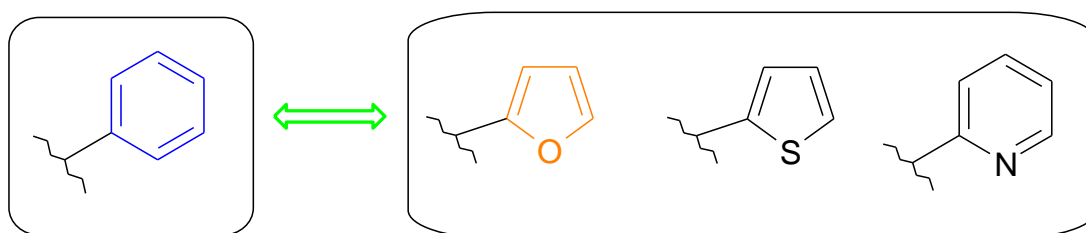


Рис. 1.1. Біоізостери бензольного циклу.

Фурановий цикл ефективно вступає у π - π взаємодії із залишками ароматичних амінокислот білків або з ароматичними основами нуклеїнових кислот. Ці взаємодії можуть суттєво впливати на конформацію, стабільність і функцію цих макромолекул. Незважаючи на свою ароматичність, фурановий цикл за участю ферментативних систем може утворювати ковалентний зв'язок з

молекулами-мішенями. Цей факт робить фуранвмісні сполуки перспективними в дизайні незворотніх інгібіторів ферментів, які призводять до їх інактивації [20-22].

Також слід відзначити і бензофурановий цикл, що є біоізостерним до нафталінового (рис.1.2), проте в дизайні лікарських засобів має суттєву перевагу. Для нафталінових сполук спостерігається тенденція до прояву канцерогенних властивостей. В той же ж час для сполук бензофуранового ряду така токсичність не характерна [17].

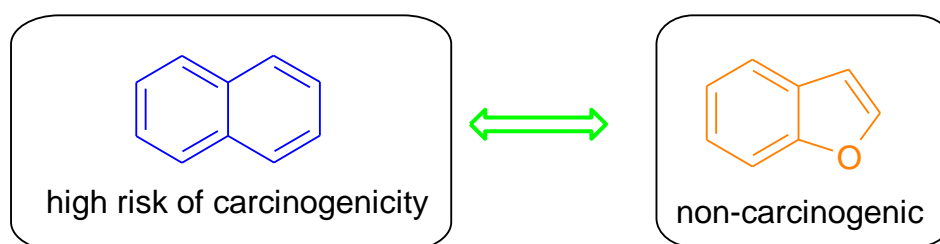


Рис. 1.2. Біоізостерна заміна нафталінового циклу на бензофурановий як спосіб уникнення ризику канцерогенності.

Фурановий скафолд присутній у багатьох природних та синтетичних біологічно активних речовинах, а також є складовою багатьох лікарських засобів різноманітної дії, приклади яких наведено на рисунку 1.3 [23, 24].

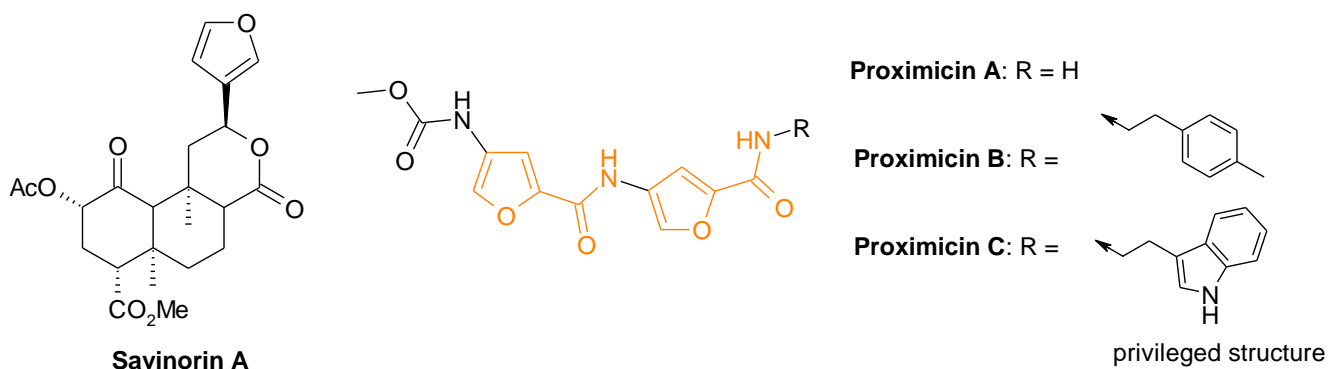


Рис. 1.3. Приклади біологічно активних природних речовин фуранового ряду.

Бензофурановий цикл також широко розповсюджений в природі. Такі сполуки володіють широким спектром біологічної активності. Як приклад, Cicerfuran, який проявляє антимікробні властивості [25], Ailanthoidol, що володіє

протипухлинними властивостями [26], Amiodaron з антиаритмічним ефектом [27] (рис. 1.4).

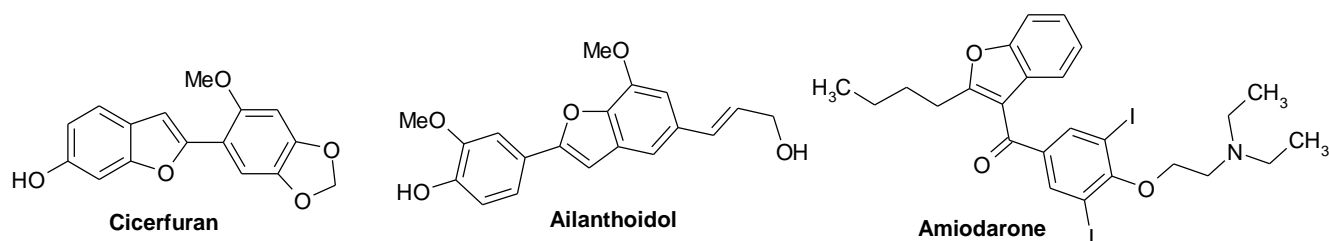


Рис. 1.4. Приклади біологічно активних природних речовин бензофуранового ряду.

На фармацевтичному ринку є велика кількість лікарських засобів, що містять фуранове ядро, зокрема з ряду амідів та естерів (рис. 1.5) [28-32].

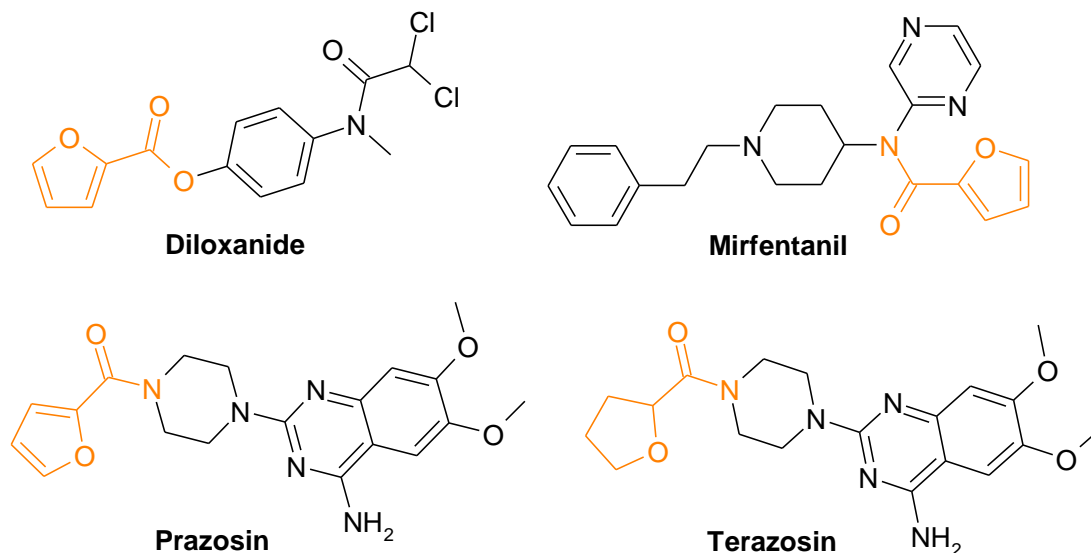


Рис. 1.5. Лікарські засоби фуранового ряду (показано на прикладі амідів фуранкарбонових кислот).

Хоча фуранвмісні сполуки відіграють важливу роль у медичній хімії, багато з них можуть проявляти токсичність, що зумовлена окисненням фуранового кільця під час метаболізму в печінці, переважно системою цитохрому P450 (CYP450). Вони виявляють виражену спорідненість з ДНК, що призводить до потенційного зв'язування. Такі взаємодії можуть спотворювати структуру ДНК, зумовлюючи мутації, які можуть порушити нормальні функції клітин або навіть

ініціювати канцерогенні процеси шляхом алкілювання гуанінової основи нуклеїнових кислот (рис. 1.6) [20].

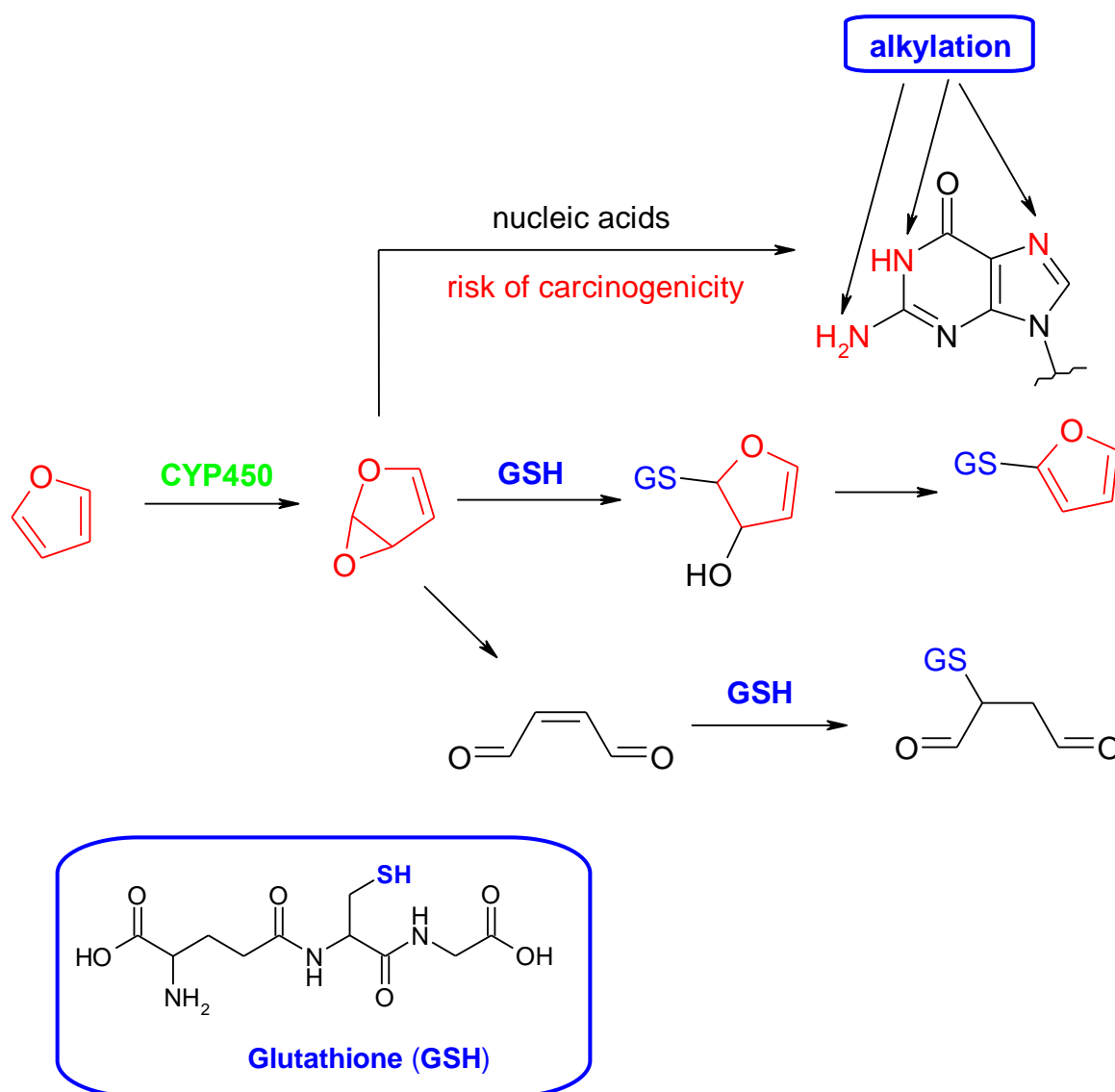


Рис. 1.6. Типовий механізм токсичності, пов'язаний із ковалентними взаємодіями метаболітів фуранового циклу з глутатіоном [20].

Негативні ефекти за участю окисних метаболітів фурану полягають не тільки у їх взаємодії з нуклеїновими кислотами. Вони також викликають зниження рівня глутатіону (GSH), особливо в гепатоцитах. GSH є важливим антиоксидантом в клітинах. Метаболіти фурану можуть порушувати окисне фосфорилування, що може вплинути на клітинну біоенергетику [20, 33]. Проте існують й інші шляхи метаболізму за участю фуранового ядра. Зокрема, в результаті метаболізму празозину, який є амідом фуран-2-карбонової кислоти,

вищезгаданий механізм токсичності не проявляється. Основним продуктом є дикетокислота, яка не є акцептором Міхаеля і не здатно взаємодіяти з меркапто-групами білків (рис. 1.7) [34]. Даний факт підтверджує перспективність пошуку лікарських засобів серед амідів фуранкарбонових кислот.

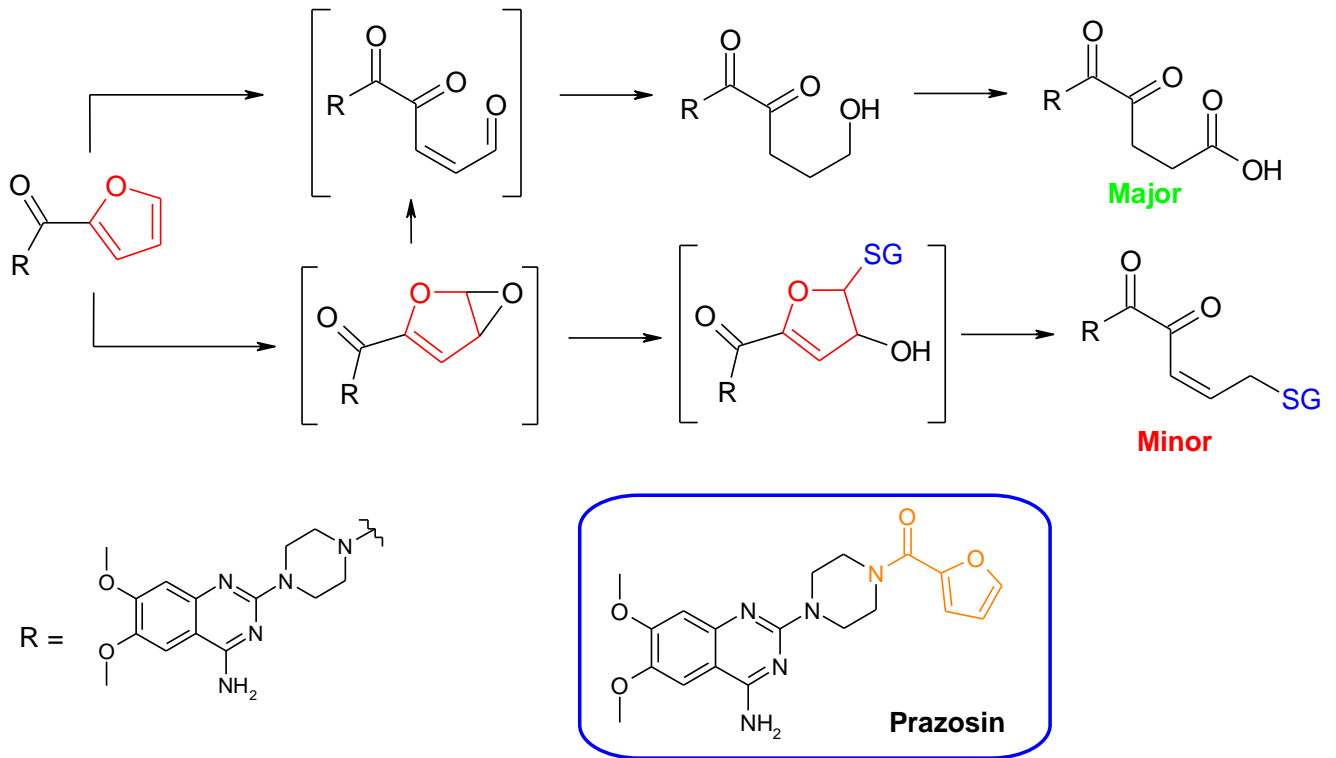


Рис. 1.7. Альтернативний механізм метаболізму празозину як представника амідів фуранкарбонових кислот, що не передбачає утворення токсичних інтермедіатів [34].

Участь фуранових сполук у метаболізмі може пригнічувати функціонування СYP450. Якщо фармакотерапія передбачає використання кількох препаратів, це може призвести до зміни активності інших препаратів, уповільненні їх виведення. Цей факт потрібно серйозно розглядати при проектуванні лікарських засобів.

1.2 Амідни як найважливіший клас функціоналізованих органічних сполук у дизайні лікарських засобів

Peter Ertl зі співавторами [11] проаналізували інформацію про біологічно активні сполуки, що наявні в базі даних біоактивних лікоподібних молекул ChEMBL (www.ebi.ac.uk/chembl). Вона була зібрана з наукових журналів, патентів та багатьох інших джерел [35]. Результати досліджень наведено у таблиці 1.1. Як можна побачити, амідна група є такою, що найчастіше зустрічається в біологічно активних речовинах. Вона наявна в 40.2% проаналізованих речовин. Доволі часто у лікарських засобах зустрічаються і карбоксильна та нітрильна група (у табл. 1.1 виділено зеленим кольором).

Також вищезгаданими авторами [11] проаналізовано зміни «популярності» функціональних груп у медичній хімії з часом. На рисунку 1.8 показано динаміку дослідження сполук, в яких наявні амідна, нітрильна та карбоксильна групи, що охоплює літературні дані з 1976 по 2018 роки. Як можна побачити з наведених графіків (рис. 1.8), спостерігається постійне зростання зацікавленості до дизайну біологічно активних речовин, що містять у своєму складі амідну, нітрильну, карбоксильну та естерну групу.

Таблиця 1.1

40 Найпоширеніших функціональних груп, які зустрічаються в біоактивних молекулах, описані в літературі з медичної хімії [11]

40.2	38.8	29.5	23.1	19.6	19.6	13.6	13.1
12.2	10.3	9.4	6.5	6.2	5.4	5.2	5.2
5.0	4.9	4.9	3.0	3.7	3.1	2.6	2.1
3.0	1.9	1.8	1.5	1.3	1.2	0.8	0.6
0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4

*Число вказує на відсоток молекул, що містять цю групу. R означає аліфатичний або ароматичний Карбон

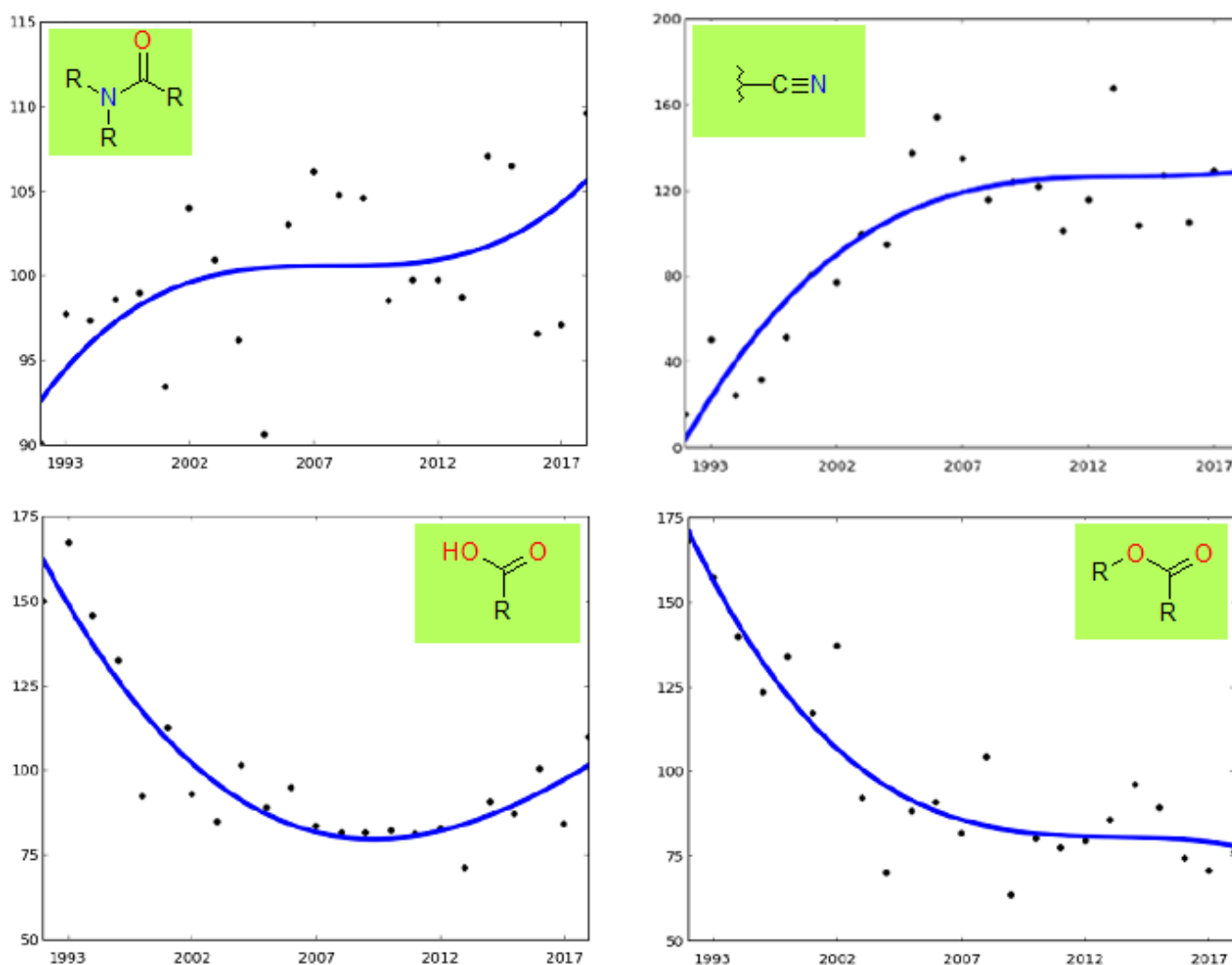


Рис. 1.8. Динаміка інтенсивності досліджень карбонових кислот та їх похідних (амідів, нітрilів, естерів) [11].

Сполуки, які містять амідні зв'язки, є широко розповсюдженими у фармацевтично активних природних продуктах і становлять важливу невід'ємну частину багатьох полімерів, білків, пептидів, біологічно значущих карбоциклічних або гетероциклічних молекул і фармацевтичних препаратів [36-39].

Цікаво, що, згідно з базою даних медичної хімії, більше ніж 25% природних і синтетичних фармацевтичних препаратів [40] на ринку містять одну або більше амідних функціональних груп як основний структурний мотив (рис. 1.9).

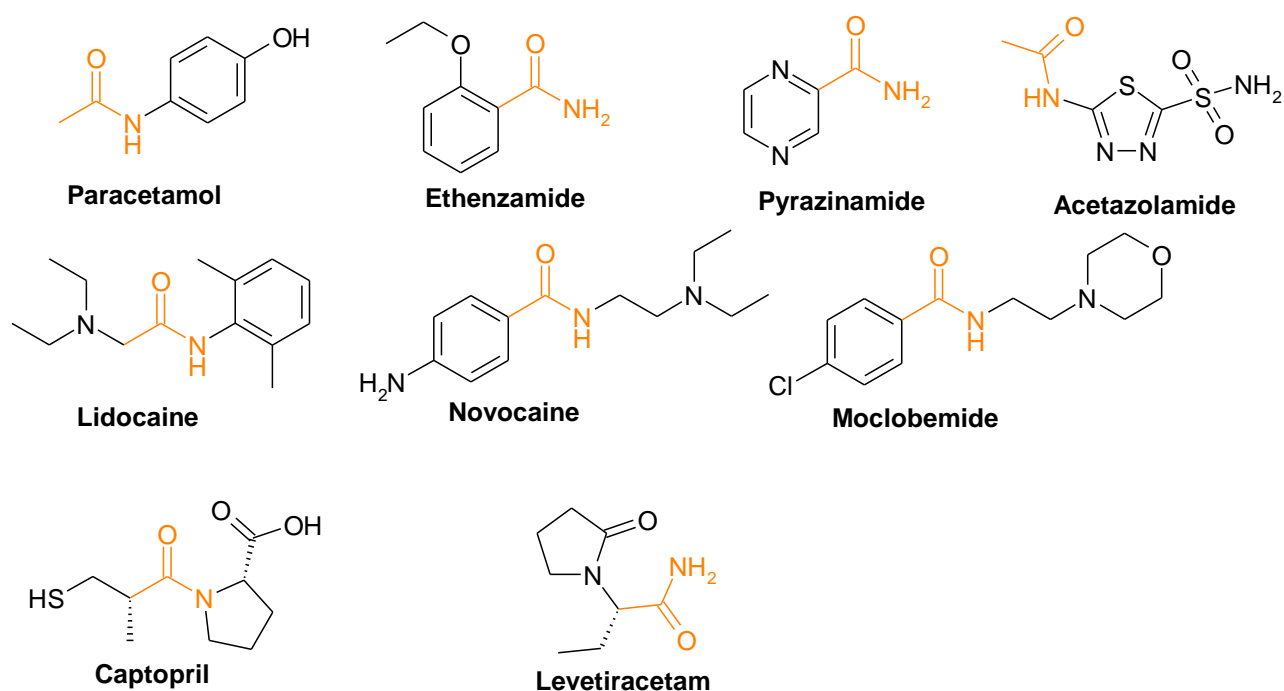


Рис. 1.9. Приклади фармацевтичних препаратів амідного ряду [41].

Амідний зв'язок – важливий фрагмент, який присутній у багатьох біологічно активних сполуках. У першу чергу слід згадати пептиди, які є первинними метаболітами [42], що виконують різноманітні функції в живих організмах та складаються з амінокислот, з'єднаних амідним зв'язком, який в даному випадку називають пептидним (рис. 1.10). Важливим класом сполук є пептидоміметики, які широко використовуються у лікуванні вірусних інфекцій [43, 44].

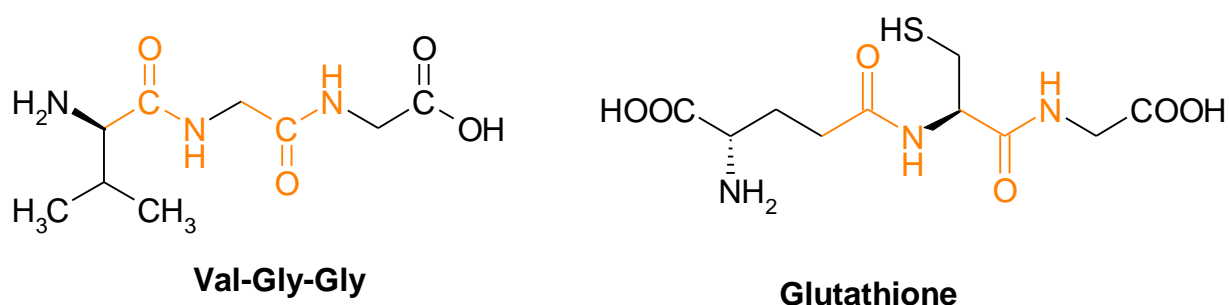


Рис. 1.10. Приклади олігопептидів.

Багато сполук з амідним фрагментом належать і до вторинних метаболітів [42]. Одним із найважливіших з них є β -лактамі антибіотики [45], першими представниками яких були бензилпеніцилін і феноксиметилпеніцилін (рис. 1.11). Їх поява спричинила революцію в лікуванні інфекційних хвороб. Слід зазначити,

що серед них є похідні фуранкарбонових кислот, наприклад антибіотики цефалоспоринового ряду Cefitofur [46] та Cefuroxime [47, 48]. Цефуроксим зараз розглядається як препарат в лікуванні COVID-19 [49]. Він також належить до переліку основних лікарських засобів ВООЗ і є одним з лікарських засобів, що найчастіше призначається [50]. Фуранкарбамідний фрагмент в цьому положенні цефалоспоринової системи забезпечує вищу стабільність цефуроксиму та біодоступність порівняно з іншими β-лактамами антибіотиками та володіє здатністю проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Він також менш чутливий до β-лактамаз [51]. Інший антибіотик з фуранкарбамідним фрагментом – цефтіофур, також проявляє аналогічні фармакологічні властивості [41].

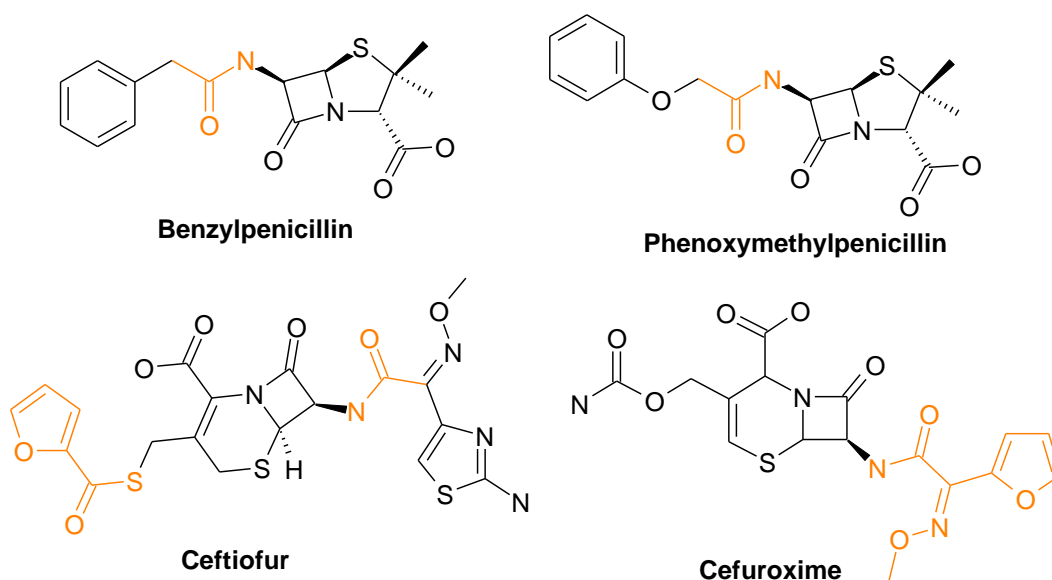


Рис. 1.11. Приклади антибіотиків β-лактамного ряду.

Амідна група викликає надзвичайний інтерес для медичної хімії і користується значною увагою через її унікальну здатність утворювати водневі зв'язки. Як правило, амідна група (кетотавтомер переважає) здатна утворювати два типи водневих зв'язків за участю карбонільної групи та аміногрупи, які діють як акцептор водневого зв'язку (HBA) і донор (HBD) відповідно (рис. 1.12). Неподілена пара амінової групи не здатна до утворення водневого зв'язку через її участь у резонансній системі цієї функціональної групи. З цієї ж причини неможливе вільне обертання по зв'язку C-N амідної групи [15].

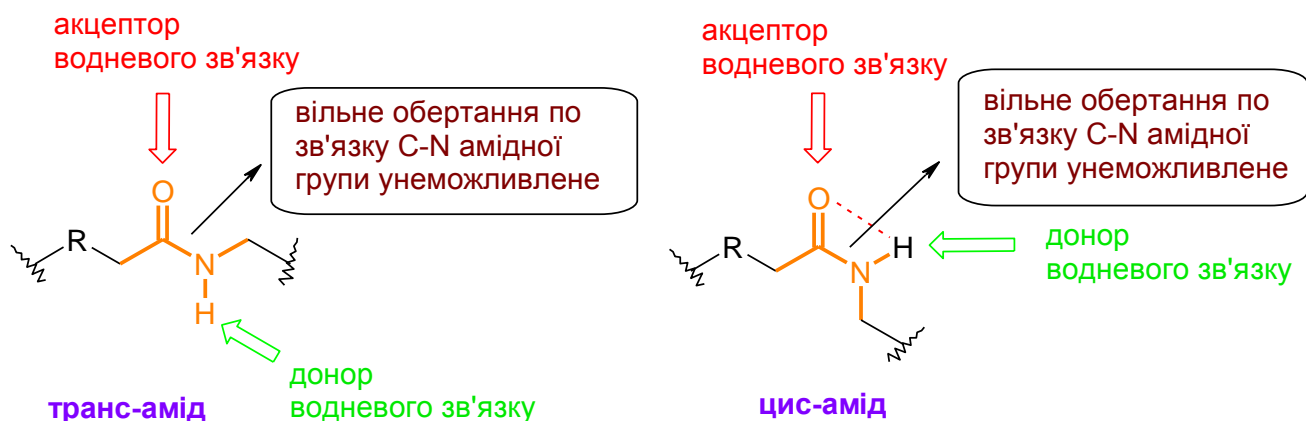


Рис. 1.12. Утворення амідами донорно-акцепторних зв'язків з молекулою-мішенню.

Найбільш поширений метод синтезу амідів, що використовується у препаративній органічній хімії, полягає у реакції між високореакційноздатними похідними карбонових кислот з відповідними амінами. До таких належать хлорангідриди [52] та ангідриди карбонових кислот [53] і менш частіше естери [54]. Також популярними є методи, що ґрунтуються на активації карбоксильної групи *in situ* з використанням таких реагентів як карбодіміди або 1*H*-похідні бензотриазолу та інших [54, 55] (рис. 1.13).

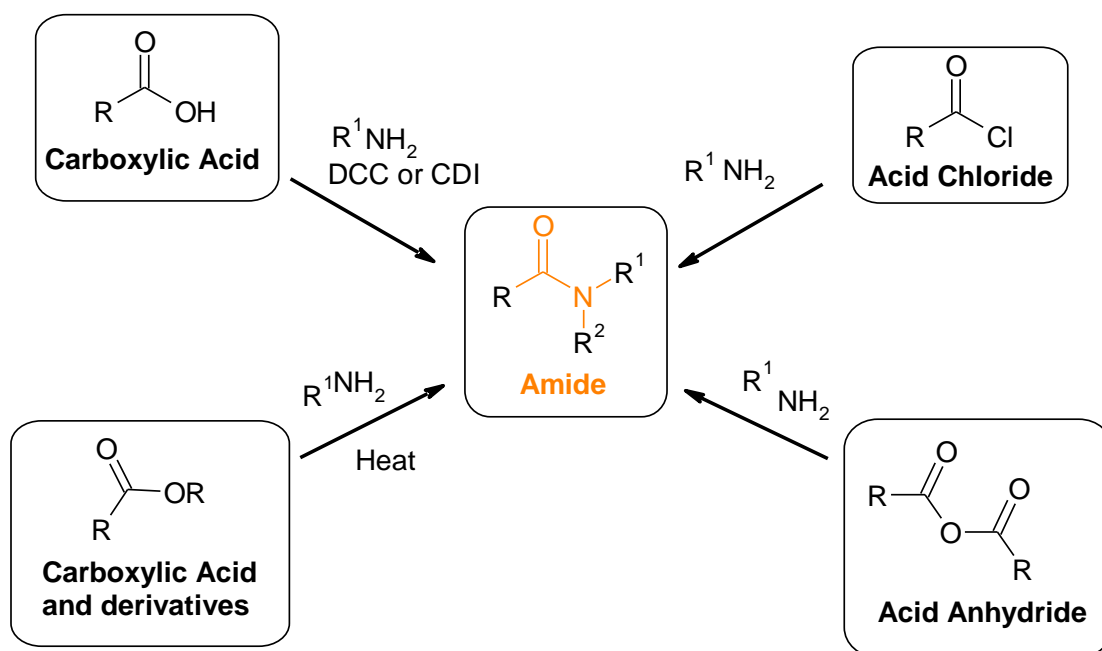


Рис. 1.13. Найбільш популярні способи синтезу амідів.

Також слід зазначити, утворення амідних зв'язків широко використовуються в плануванні органічного синтезу складних сполук, зокрема фармацевтичних субстанцій. Згідно із статистичними даними ця стратегія застосовується орієнтовно у 16% усіх зареєстрованих реакцій, що використовуються в дизайні нових лікарських засобів та виробництві схвалених для використання фармакологічних препаратів [56].

Ще одним важливим моментом, що стосується амідної групи в дизайні ліків – це наявність великої кількості біоізостерів. Найбільш поширені біоізостери амідної групи наведено на рисунку 1.14 [15].

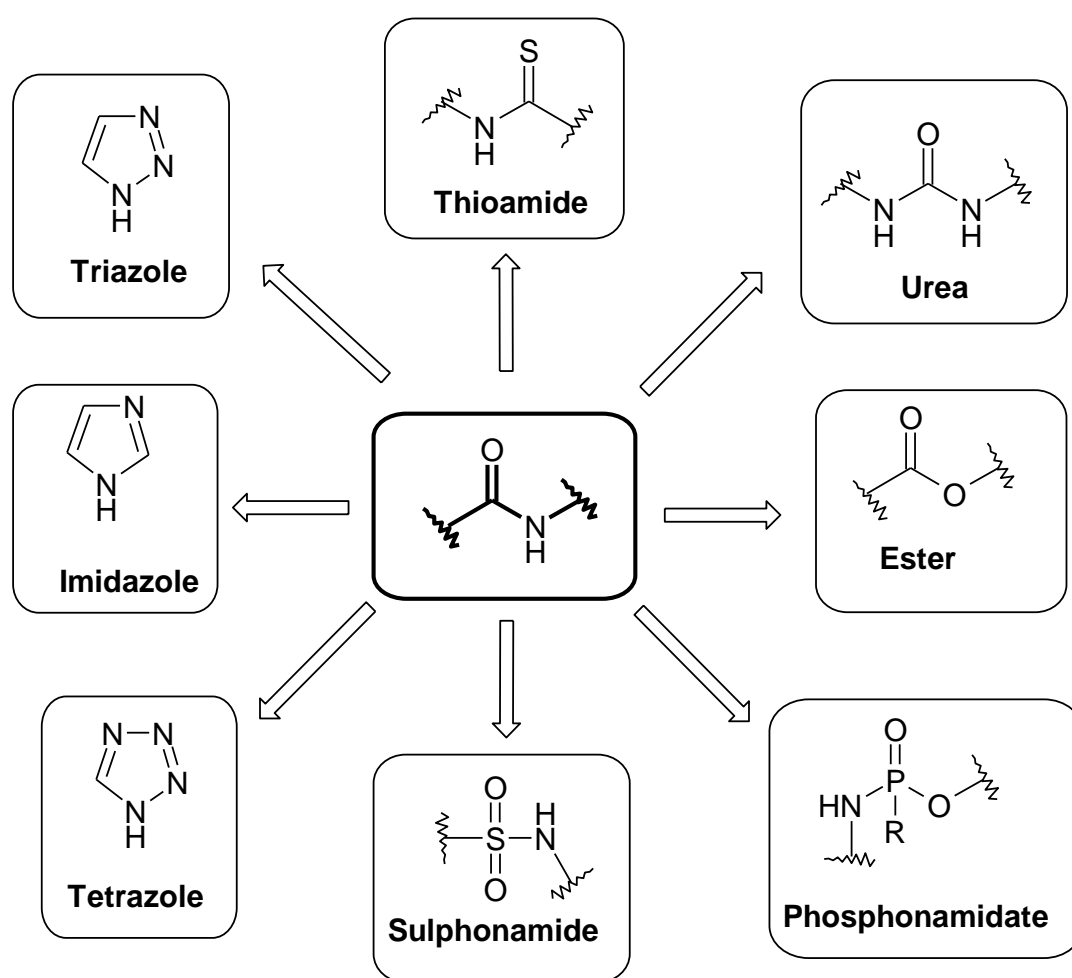


Рис. 1.14. Найбільш поширені біоізостери амідного зв'язку.

Біоізостерні перетворення є ефективним методом, що використовується в оптимізації сполук-лідерів [13-15], що призводить до підвищення ефективності і селективності дії та інших фармакологічних властивостей, зокрема усунення

негативних ADME-Tox параметрів [57, 58]. Такі маніпуляції зумовлюють структурні зміни у просторових та фізичних властивостях органічних сполук, які призводять як до позитивних так і негативних змін у біологічних властивостях органічних молекул. Отримана інформація є важливою для створення більш ефективних кандидатів у лікарські препарати та безпосередньо самих лікарських засобів.

1.3 Нітрили як потенційні лікарські засоби

1.3.1 Особливості властивостей нітрильної групи в дизайні біологічно активних речовин та створенні лікарських засобів

На сьогоднішній час є близько тридцяти нітрилвмісних субстанцій, які використовуються як лікарські засоби, та велика кількість таких, що знаходяться на різних стадіях доклінічних і клінічних випробувань [59, 60]. Нітрильна група є важливою функціональною групою як в біологічно активних речовинах (табл. 1.1), так і в процесі їх дизайну. Нітрильна група не є особливо реакційноздатним електрофілом по відношенню до нуклеофілів, за винятком тих випадків, коли її активація здійснюється іншими функціональними групами.

Нітрильна група є досить стійкою до метаболічних процесів [61-64]. Нітрилвмісні препарати в більшості випадків виділяються з організму без модифікації нітрильної групи [61-64]. У випадках метаболізму препарату за участю нітрильної групи відбувається утворення кон'югатів з глутатіоном, *N*-деалкілювання, *N*-ацетилювання, а також гідроліз. Основною небезпекою, яку треба враховувати при проектуванні нітрилвмісних ліків, є можливість виділення ціанід аніону. Зокрема, алкілнітрили, що містять протон в α -положенні, можуть окиснюватися в печінці до ціаногідринів з подальшим виділенням ціаніду. Як приклад, манделонітрил, який є ціаногідрином і може утворюватися при вживанні мигдалю або деяких фруктових кісточок, виділяє ціанід при метаболізмі, що відповідає за токсичність ціаногенних глікозидів (рис. 1.15) [65].

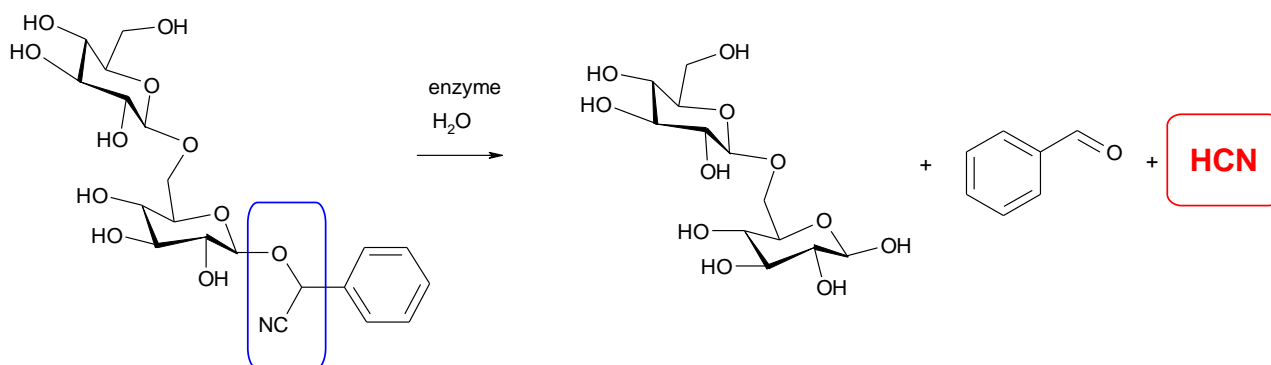


Рис. 1.15. Механізм токсичності ціаногенних глікозидів.

В той же час вивільнення ціанід-йону з ароматичних чи вінільних або повністю заміщених в α -положенні нітрילів не спостерігається. Нітрили містять короткий поляризований потрійний зв'язок. Нітрили також часто відіграють ключову роль як акцептори водневих зв'язків. Кристалографічні дослідження підтверджують утворення водневих зв'язків між нітрильним нітрогеном і такими амінокислотами як серин та аргінін або з молекулою води, яка в свою чергу зв'язана з білком. Лінійна стрижнева геометрія має циліндричний діаметр 3.6 Å для π -системи, що дозволяє уникати стеричних проблем при полярних взаємодіях чи в процесі утворення водневих зв'язків. Також слід зазначити, що нітрильна група слугує ізостером гідроксильної та карбоксильної груп [60].

Нітрильна група покращує ADME-токсикологічні профілі потенційних лікарських засобів. Властивості, що розраховуються комп'ютерними методами та керуючись емпіричними правилами, такими як правила Ліпінського [66], Вебера [67], Ghose [68], Egan [69], Muegge [70], критерії *Lead-likeness* [71], регулярно використовуються у дизайні ліків. Сприятливі ADME-Тох параметри є значущими для передачі молекули на стадію клінічних випробувань. Під час оптимізації сполуки-лідера ці параметри мають тенденцію до збільшення розміру та ліпофільності, що можна компенсувати введенням порівняно стерично невеликої нітрильної групи. Заміна гідрогену на нітрильну групу може приблизно знизити наполовину $c\text{LogP}$ і на порядок $\log D$. Більш різке зниження ліпофільності часто відбувається при заміні галогену або метильної групи нітрильною.

Яскравим прикладом такої трансформації є розробка противірусних препаратів Lersivirine та Capravirine (рис. 1.16) [72, 73, 60].

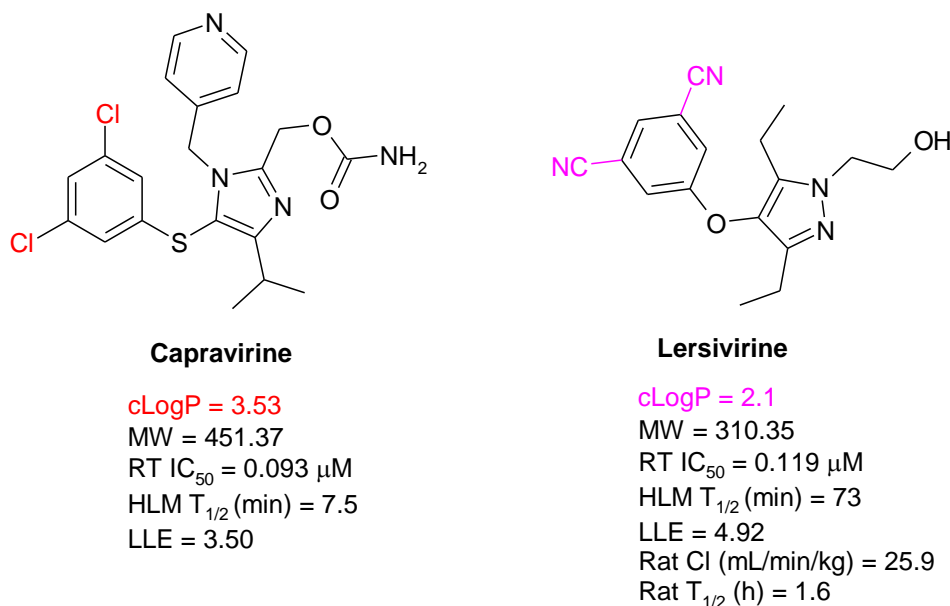


Рис. 1.16. Оптимізація ADME параметрів каправіріну як приклад дизайну нового лікарського засобу лерсівіріну аналогічного профілю дії.

1.3.2 Ароматичні нітрили як біологічно активні речовини та лікарські засоби

Найбільш поширені препарати зазначеного класу є сполуки, що містять нітрильну групу в ароматичному ядрі. Як уже зазначалося, у багатьох випадках нітрильна група зумовлює неспецифічні, полярні взаємодії. В інших випадках, коли нітрильна група безпосередньо не бере участь у взаємодії з рецептором, вона здатна за рахунок мезомерного ефекту поляризувати ароматичні π-системи, що може сприяти оптимізації π-π взаємодії. Індуктивні ефекти нітрильної групи спричиняють поляризацію ароматичних циклів, що зумовлює більшу стійкість таких речовин до окиснювального метаболізму і як наслідок дозволяє уникати токсичних ефектів. Приклади препаратів вищезгаданого типу наведено на рисунку 1.17 [60].

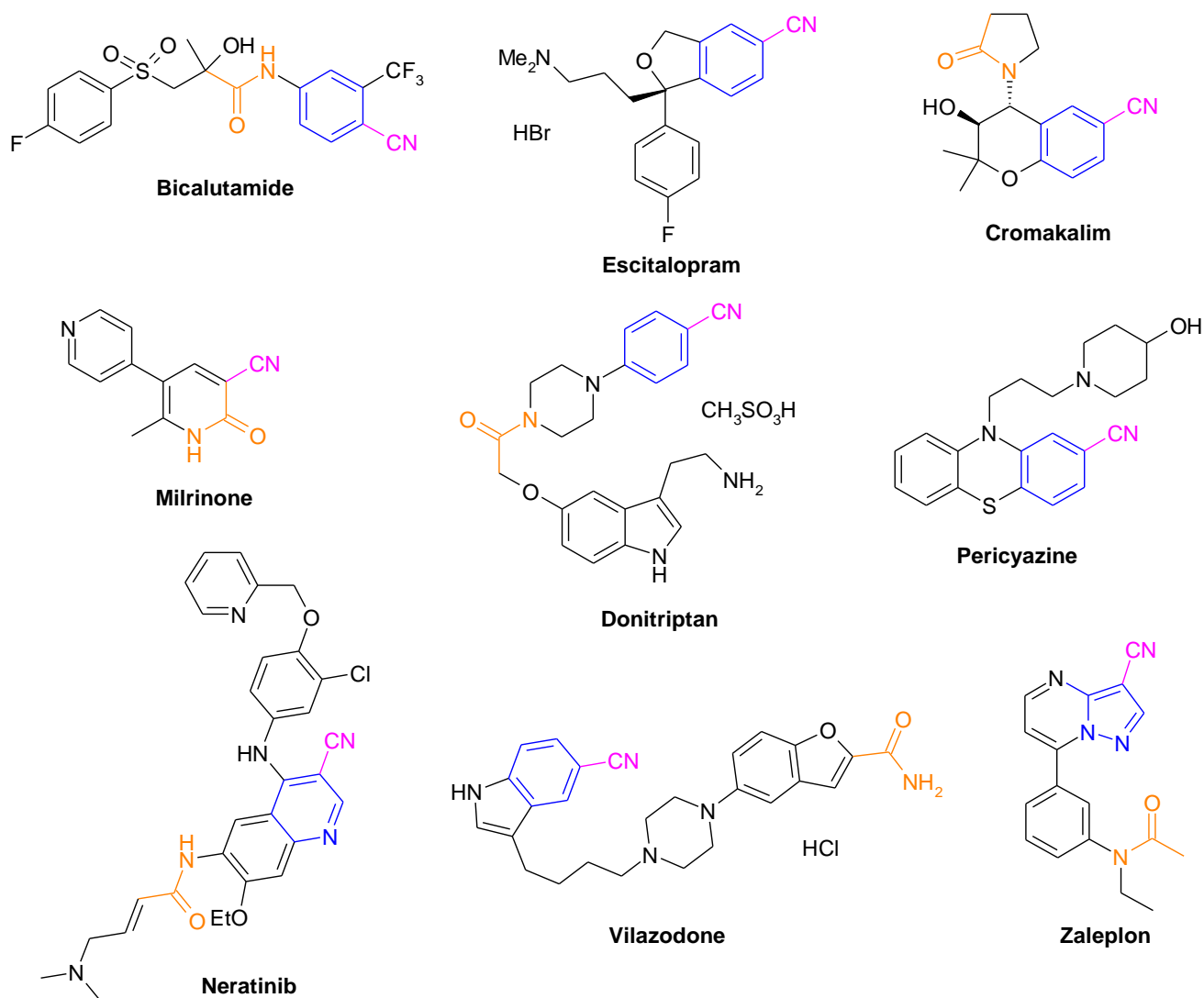


Рис. 1.17. Нітрили ароматичного ряду як лікарські засоби [60].

1.3.3 Похідні акрилонітрилу як біологічно активні речовини та лікарські засоби

Препарати, що містять ненасичену алкенову групу, спряжену з нітрильною функціональною групою, є ефективними акцепторами Міхаеля. Наявність додаткової електроноакцепторної групи активує такий тип взаємодії (рис. 1.18).

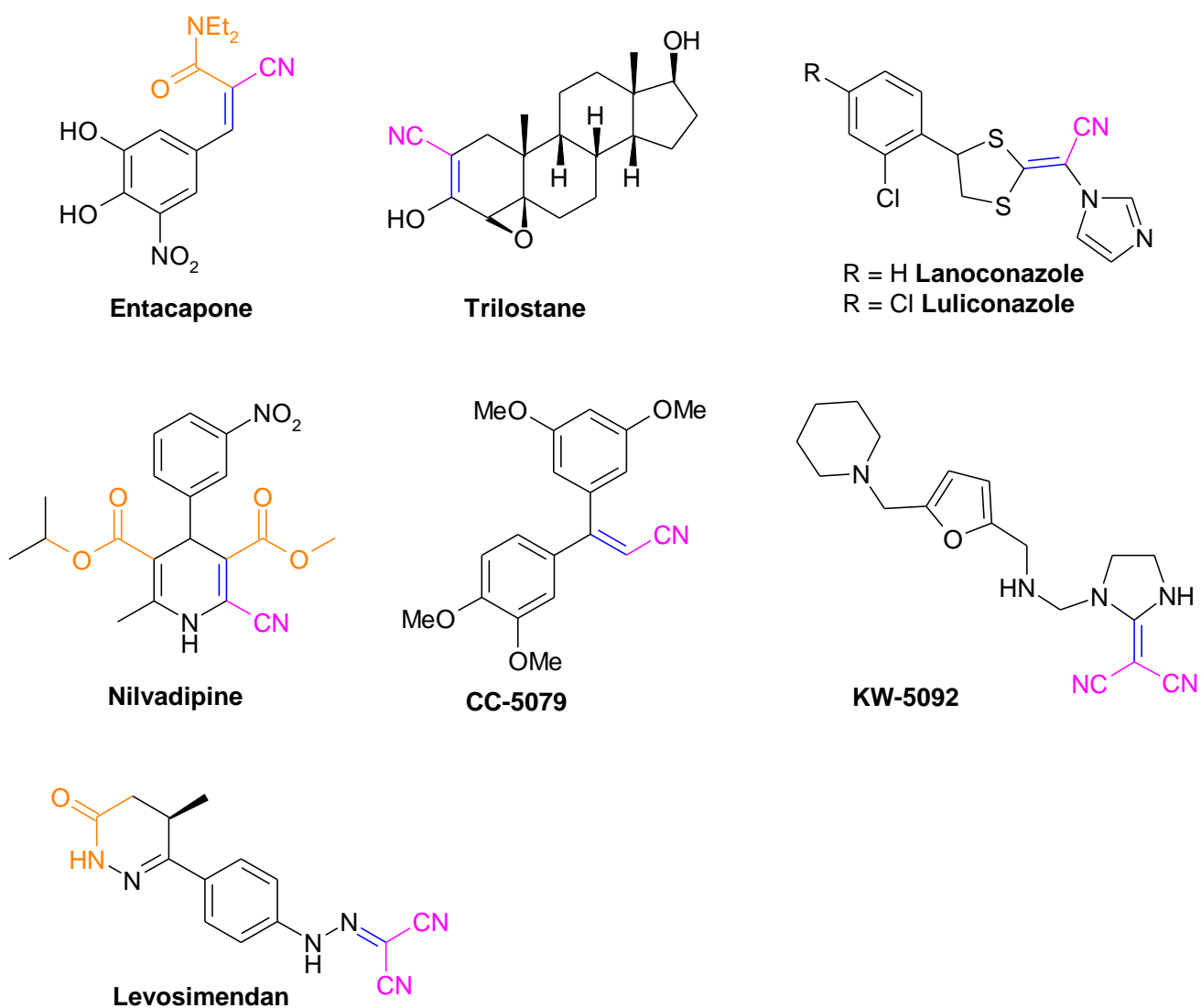


Рис. 1.18. Біологічно активні похідні акрилонітрилу [60].

1.3.4 *N*-ціангуанідини як біологічно активні речовини та лікарські засоби

Деякі лікарські засоби, структури яких наведено нижче (рис. 1.19), містять *N*-ціаногуанідинову функціональну групу [60].

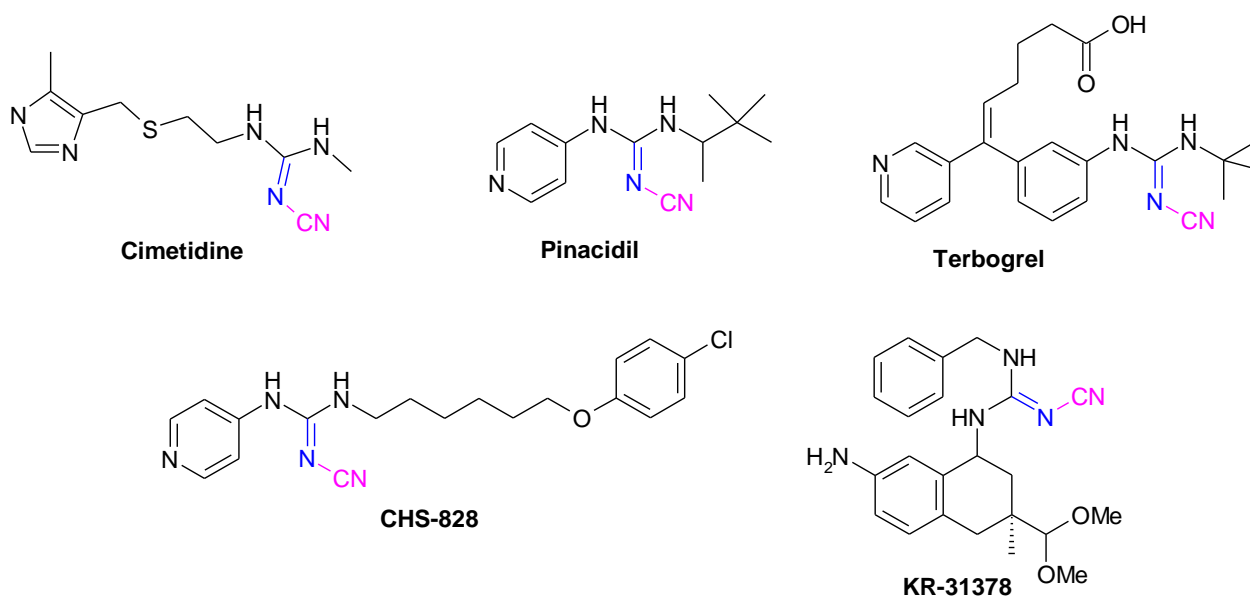


Рис. 1.19. Лікарські засоби та кандидати у лікарські засоби, що містять ціангуанідиновий фрагмент [60].

Катіони гуанідинію шляхом йонних взаємодій ефективно утворюють зв'язки з бічними чи термінальними карбоксильними групами (рис. 1.20) [74].

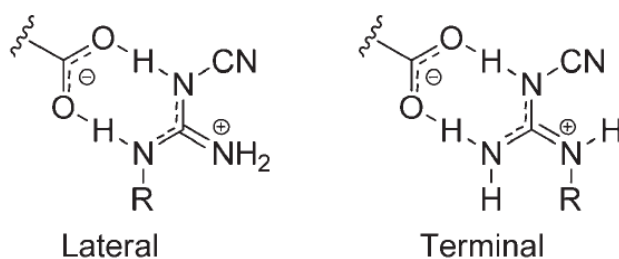


Рис. 1.20. Утворення йонних зв'язків за участю *N*-ціангуанідинового фрагменту.

У ряді *N*-ціаногуанідинових, амідних і формагідних функціональних груп нітрильна група суттєво змінює основність нітрогену, послаблюючи його здатність до йонізації та можливості ефективно утворювати акцепторні Н-зв'язки. Ціангуанідиновий фрагмент є біоізостерним для таких функціональних груп як ціанамідна [75], сульфонілгуанідинова [76], тіосечовинна [77] та амідна і тіоамідна [78] (рис. 1.21).

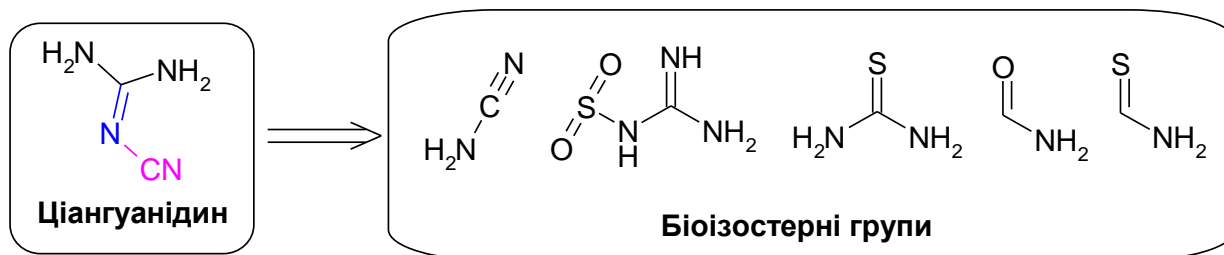


Рис. 1.21. Біоізостери *N*-ціангуанідинового фрагменту.

1.3.5 Аміонітрили як лікарські засоби та кандидати в лікарські засоби

Деякі аміонітрили, структури яких наведено на рисунку 1.22, є зворотніми інгібіторами дипептидилпептидази (DPP IV) і використовуються в лікуванні цукрового діабету [79-81].

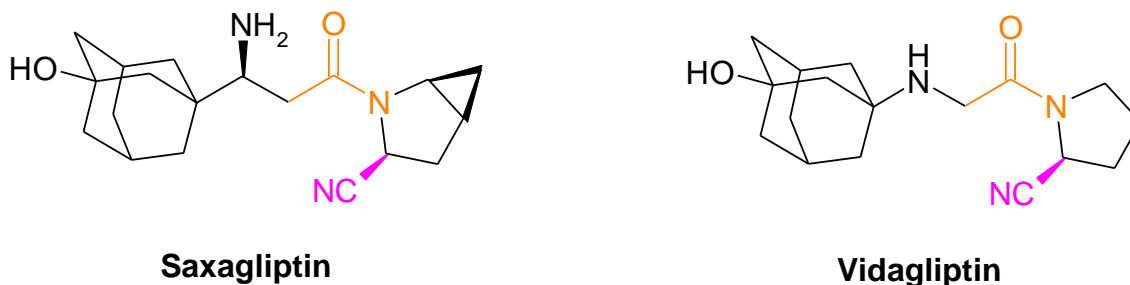


Рис. 1.22. Лікарські засоби аміонітрильного ряду.

Механізм їх дії (рис. 1.23) полягає в розщепленні пептидних зв'язків за участю пролінпептидази, залишок проліну, який утворюється, інгібує вироблення інсуліну і таким чином забезпечує терапію діабету [79-81].

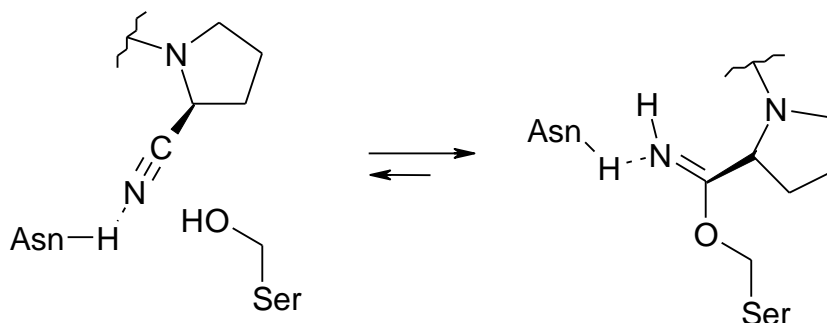


Рис. 1.23. Взаємодія лікарських засобів аміонітрильного ряду з активним центром рецептора.

1.3.6 Основні сучасні підходи до синтезу нітрилів

Як і у випадку амідів, методи синтезу нітрилів різноманітної будови широко розповсюджені. Вихідними речовинами слугують альдегіди [82] та їх оксими [83], аміди [84], арилметилові спирти [85], бензиламіни [86, 87], карбонові кислоти [88], галогеналкани та активовані галогенарени [89] (рис. 1.24). Вищезгадані класи сполук є комерційно доступні чи можуть бути легко отримані. Також широко розповсюджені методи з використанням в якості вихідних реагентів сполук, в яких вже наявна нітрильна група. Крім класичних методів синтезу нітрилів, використовуються електрохімічні методи [90, 91] та біохімічні [92, 93], розроблено процеси, що відповідають критеріям зеленої хімії [94], застосовуються нетрадиційні методи активації [95]. Синтез можна проводити у проточних реакторах [96, 97]. Інтенсивно також розвивається стереоселективний синтез нітрилів [98, 99].

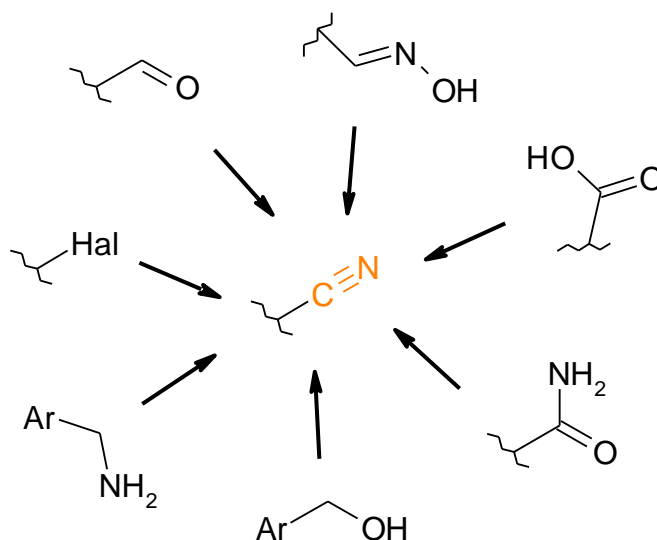


Рис. 1.24. Основні підходи до синтезу нітрилів.

1.4 Синтез та біологічна активність амідів, отриманих на основі кислот фуранового ряду

З метою створення ефективних інгібіторів метастазування пухлини, авторами роботи [100] була синтезована комбінаторна бібліотека сполук загальної формули **1.1-1.3** (рис. 1.25). Її біологічний скринінг дозволив ідентифікувати

сполуку-лідер **1.3b** (табл. 1.2). В той же час відповідні фуранові аналоги значно поступались за активністю.

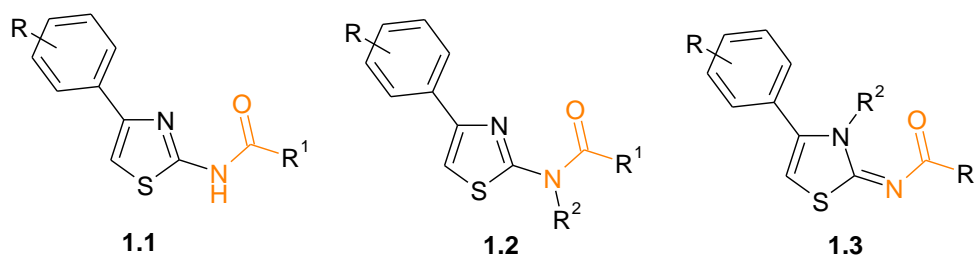


Рис. 1.25. 2-Ацетамідо-4-арилтіазоли.

Таблиця 1.2

Інгібуюча активність сполук **1.2**, **1.3**

Сполука	R	Інгібування метастазування, %	Вплив на клітинну проліферацію (утворення колоній), %
1.2a	R = H, R ¹ = 2-Fu, R ² = Et	54.5	96.5
1.3a	R = H, R ¹ = 2-Fu, R ² = Me	77.6	107.3
1.3b	R = 2,4-(CH ₃) ₂ , R ¹ = Ph, R ² = Me	14.3	120.9

Здійснюючи пошук нових протипухлинних агентів як інгібіторів NF-κB активності, класичним методом *Choi M.* зі співавторами [101] синтезовано бібліотеку нових похідних **1.5**, **1.9** *N*-(заміщених)феніламідів бензофуран- **1.4** та 2,3-дигідробензофуран- **1.8** 2-карбонових кислот (рис.1.26).

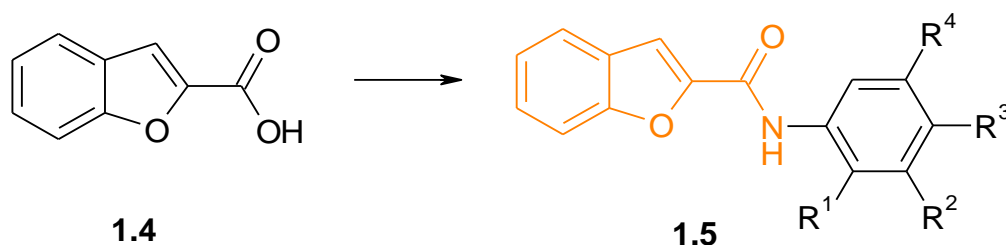


Рис. 1.26. Схема синтезу бензофуран-2-карбоксамідів.

Для співставлення активності гідрований аналог **1.9** отримано з використанням 2-алілфенолу **1.6** як вихідної речовини за наведеною нижче схемою (рис. 1.27) [101].

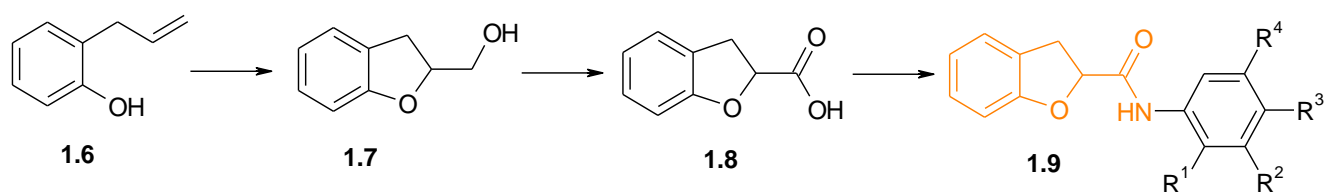


Рис. 1.27. Схема синтезу 2,3-дигідробензофуран-2-карбоксамідів.

Для цих сполук **1.5** та **1.9** (рис. 1.28) оцінено цитотоксичність *in vitro* щодо клітинних ліній раку людини ACHN (рак нирки), HCT15 (епітеліальний рак кишківника), MM231 (рак молочної залози), NCI-H23 (недрібноклітинний рак легень), NUGC-3 (рак шлунка) і PC-3 (рак простати), використовуючи піролідин дитіокарбамат (PDTC) і доксорубіцин (ADR) як еталонні сполуки. Встановлено, що лише деякі з досліджуваних похідних виявляли значну біологічну активність щодо цих клітинних ліній. Це зокрема, *N*-(4'-нітрофеніл)амід 2,3-дигідробензофуран-2-карбонової кислоти **1.9a** і 2,3-дигідробензофуран-2-*N*-(3'-гідроксифеніл)амід карбонової кислоти **1.9b** показали дуже перспективну цитотоксичність проти лінії клітин PC-3 раку простати зі значеннями GI_{50} 1.86 і 3.97 мкМ відповідно. Серед сполук **1.5** *N*-(4'-гідроксифеніл)амід бензофуран-2-карбонової кислоти **1.5a** продемонстрував найактивнішу протиракову дію щодо усіх перевірених ліній злоякісних клітин людини зі значеннями GI_{50} 2.74 мкМ щодо лінії ACHN раку нирки, 2.37 мкМ щодо лінії HCT15 епітеліального раку кишківника, 2.20 мкМ щодо лінії MM231 раку молочної залози, 2.48 мкМ щодо лінії NCI-H23 раку легень, 5.86 мкМ щодо лінії NUGC-3 раку шлунка і 2.68 мкМ щодо лінії PC-3 раку простати [101].

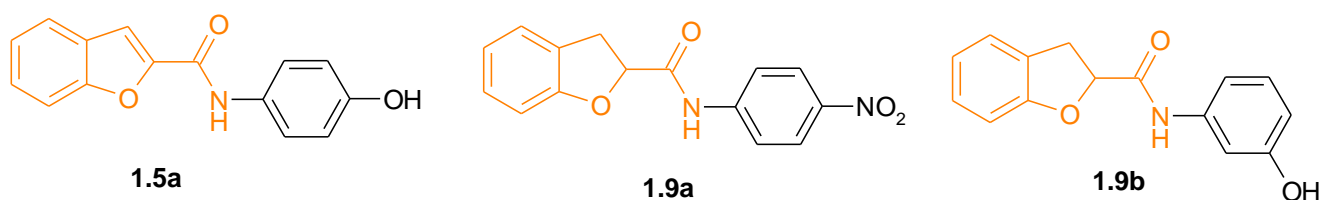


Рис. 1.28. Найбільш активні похідні ряду бензофуран-2-карбоксамідів, 2,3-дигідробензофуран-2-карбоксамідів.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин, у ефективній терапії на сьогоднішній час не досягнуто значних успіхів. Авторами роботи [102] було синтезовано *N*-(5-(2-бромбензил)тіазол-2-іл)бензофуран-2-карбоксамід **1.12** (HS-113) (рис. 1.29) та досліджено його цитотоксичну активність. Встановлено, що сполука HS-113 сильно пригнічує ріст клітин ГЦК. Ця сполука індукує апоптоз шляхом збільшення частки суб-G1 апоптотичних клітин, і викликає зупинку циклу на фазі G0/G1. Крім того, HS-113 збільшила експресію p27. Автори припускають, що HS-113 може бути потенційним кандидатом для терапії раку проти ГЦК.

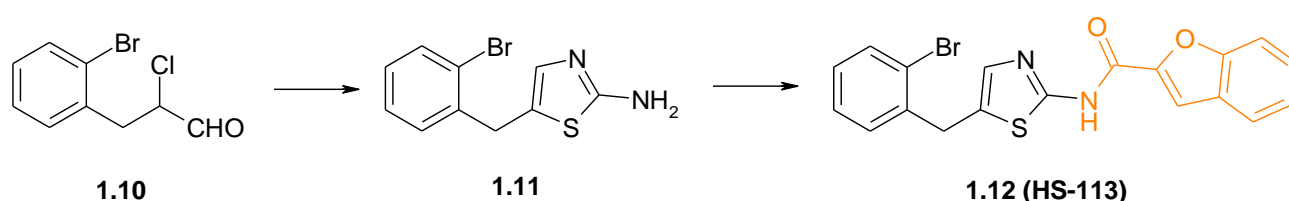


Рис. 1.29. Схема синтезу *N*-[5-(2-бромобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **1.12**.

Багатостадійним методом, використовуючи ізомерні нітробензилові спирти, авторами роботи [103] синтезовано низку сполук загальної формули **1.13** (рис. 1.30).

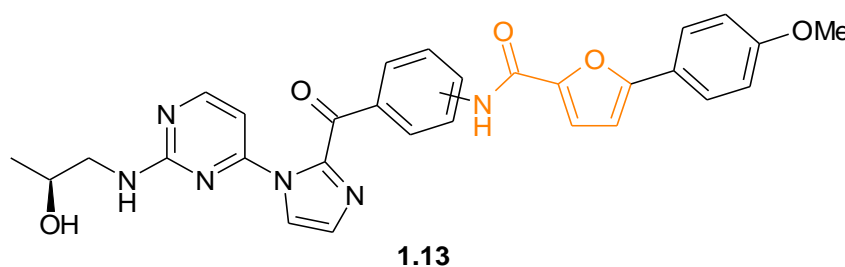


Рис. 1.30. Похідні *N*-(3/4-{{1-(2-{{(2*S*)-2-гідроксипропіл}аміно} піримідин-4-іл)-1*H*-імідазол-2-іл}карбоніл} феніл)-5-(4-метоксифеніл))-2-фурамідів.

Для отриманих піримідиніл заміщених похідних імідазолу досліджено антипроліферативну активність щодо клітин меланоми людини A375P і лейкозу людини U937 з використанням сорафенібу як еталонного стандарту. Усі похідні піримідин-4-іл-1*H*-імідазол-2-карбонілу **1.13** показали помірну ефективність щодо

обох клітинних ліній; серед яких найбільш перспективною виявилась сполука **1.13** (3-амід) щодо клітинної ліній A375P зі значенням $GI_{50} = 9.39$ мкМ [103].

Аналогічно, виходячи з 5-йодантранілової кислоти шляхом також багатостадійного синтезу, було отримано високоактивні сполуки загальної формули **1.14a**, а також її біоізостер **1.14b** та вінільні похідні **1.14c, d** (рис. 1.31) [104].

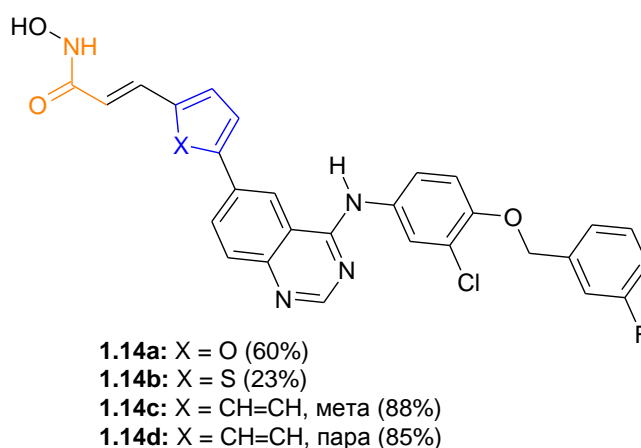
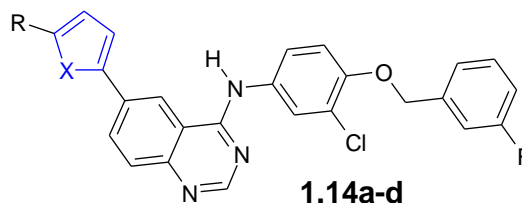


Рис. 1.31. Структурні формули (2E)-3-{5-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)хіназолін-6-іл]-2-фурил/тієніл}-N-гідроксиакриламідів **1.14a, b** та (2E)-3-{3/4-[4-({3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]феніл}аміно)хіназолін-6-іл]феніл}-N-гідроксиакриламідів **1.14c, d** [104].

Для цих сполук здійснено й *in vitro* фармакологічний скринінг [104] щодо інгібування HeLa активності ядерного екстракту HDAC, суміші ізоферментів рекомбінантної гHDAC, а також клітинної лінії для індукції гіперацетилювання гістону H3. Наявність гідроксиакриламідного фрагменту у сполуках **1.14a-c** призводить до інгібування ядерного екстракту HDAC, гHDAC1 і гHDAC6 у субмікролярному (**1.14a**) або навіть наномолярному рівні (**1.14c**), а також гіперацетилювання клітинного гістону H3. Сполуки **1.14a-c** також виявляють потужну та специфічну здатність до інгібування активності кіназ EGFR і HER2 (табл. 1.3).

Значення IC_{50}/EC_{50} для інгібіторів лапатинібу-HDAC [104]

Сполука	X	HDAC інгібування IC_{50} , μM	rHDAC1 інгібування IC_{50} , μM	rHDAC3 інгібування IC_{50} , μM	rHDAC6 інгібування IC_{50} , μM	rHDAC8 інгібування IC_{50} , μM	НЗК EC_{50} , μM
1.14a	O	0.63	0.61	6.30	0.23	11	3.65
1.14b	S	50	24	> 32	1.2 (max 70%)	19	> 100
1.14c	CH=CH мета	0.047	0.035	0.066	0.086	0.63	4.70
1.14d	CH=CH пара	> 32	0.65	> 32	0.23	31	> 10
Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)		0.07	0.021	0.037	0.025	1.2	6.67
Benzamide derivative MS-275		11.0	0.082	0.62	> 30	≥ 25	2.35

Серію похідних бензотіазоламідів та сечовини, зв'язаних із привілейованим піридиламідним фрагментом (рис. 1.32), синтезовано в якості аналогів сорафенібу та оцінено їх антипроліферативну активність на панелі з 60 ліній ракових клітин людини при одноразовій концентрації 10 мкМ у Національному інституті раку (NCI, США). Серед них бензофуранове похідне **1.17** показало співмірну активність з сорафенібом [105].

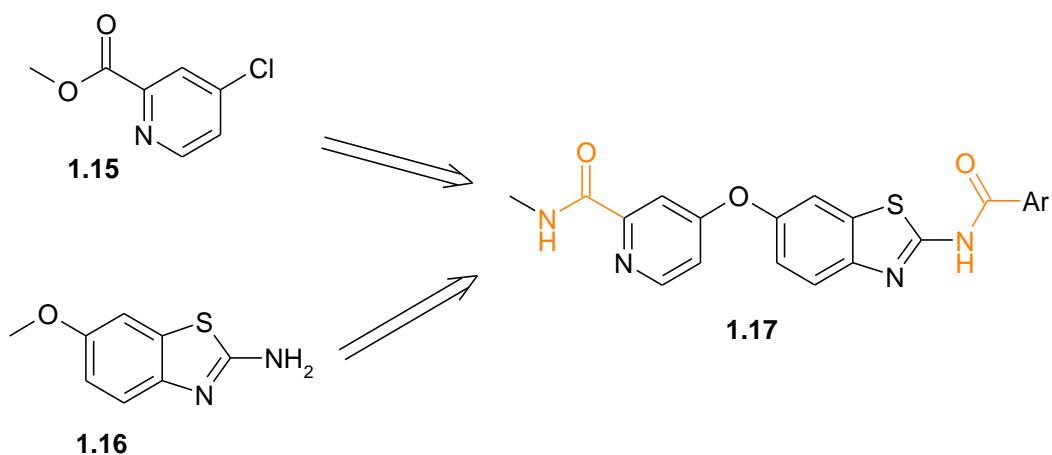


Рис. 1.32. Дизайн 4-{[2-(ароїламіно)-1,3-бензотіазол-6-іл]окси}-*N*-метилпіридин-2-карбоксамідів **1.17**.

Дані експериментальних біологічних досліджень для сполуки **1.17a** [105] наведено у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

Інгібування росту клітинних ліній HCT-116 та SK-BR-3

Сполука	Ar	% Інгібування росту ^{a,b}				ClogP
		HCT-116 (colon cancer)		SK-BR-3 (breast cancer)		
		100 μM	10 μM	100 μM	10 μM	
1.17a	Бензофуран-2-іл	77.45	9.15	52.44	54.38	4.45
Сорафеніб		97.32	48.41	93.12	48.87	5.46

^a Сполуки тестували в дубльованому режимі при двох концентраціях 100 μM і 10 μM.

^b Цифри, виділені жирним, означають сильне пригнічення росту (GI > 65%).

У дослідженні [106] ідентифіковано високоактивну сполуку-лідер **1.20** шляхом гібридизації сполук **1.18** і **1.19** (рис. 1.33), для яких спостерігалась низька афінність до субдомену 23S рРНК U1061A. Така маніпуляція призвела до різкого зростання активності. Ця сполука пригнічує синтез бактеріального білка (IC₅₀ = 14 мкМ) в експериментах *in vitro*, але не має антибактеріальної активності в *in vivo* дослідженнях щодо патогенів *E. coli* та *S. aureus*.

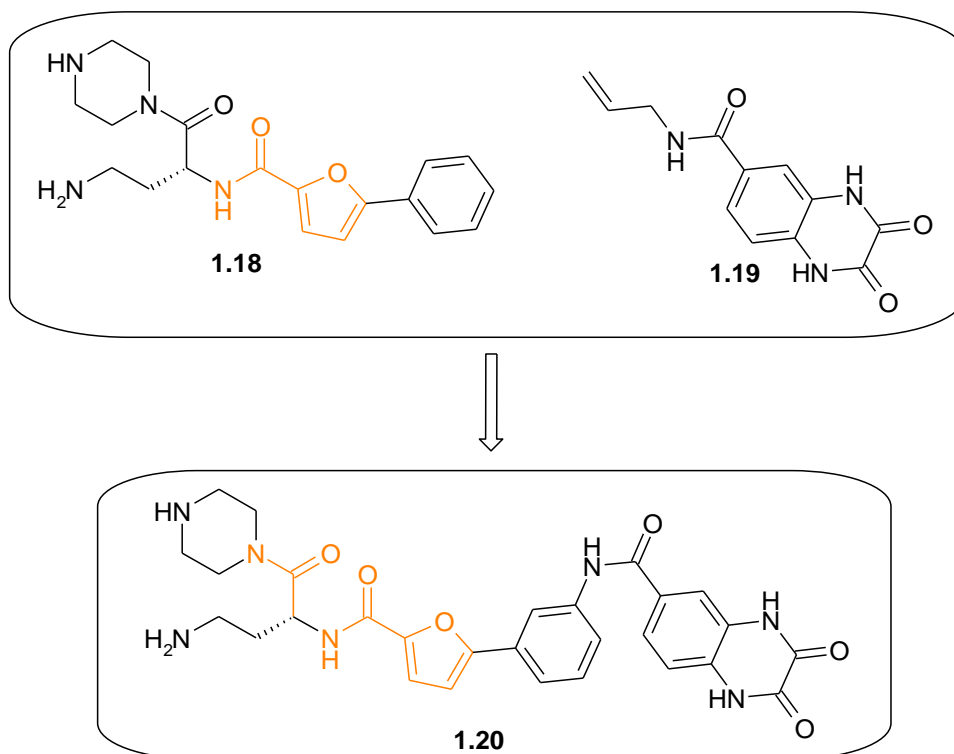
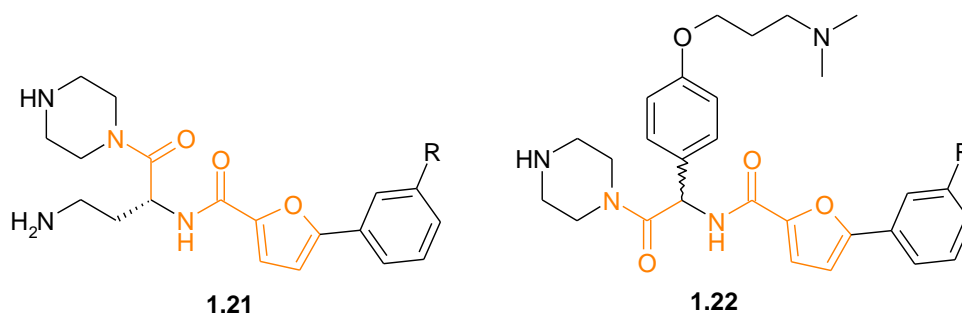


Рис. 1.33. Дизайн сполуки-лідера *N*-{3-[5-({[(1*R*)-3-аміно-1-(піперазин-1-ілкарбоніл)пропіл]аміно}карбоніл)-2-фурил]феніл}-2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-карбоксаміду **1.20**.

Продовжуючи ці дослідження, автори [106] здійснили модифікацію структури **1.20**, в результаті чого було ідентифіковано бібліотеку сполук з антибактеріальною активністю проти грампозитивних і грамнегативних бактеріальних штамів. При заміщенні диметилхіноксаліном (сполука **1.21a**) антибактеріальна інгібуюча активність зберігалася. Однак заміна на хінолін (сполука **1.21b**) призвела до 3-кратного зниження активності порівняно з вихідною сполукою **1.20**. Сполуки **1.21a** і **1.21b** не виявляли антибактеріальної активності проти патогенів *E. coli* та *S. aureus*. Однак диметилхіноксалін-заміщена сполука **1.22b** у 15 разів активніша за аналог **1.21a**. Також активність хінолін-заміщеного біарилу **1.22c** зросла в 10 разів порівняно з біарилом **1.21b**. Серед інших сполук високу активність проявили також **1.22d, e**. Решта сполук проявили помірну або низьку активність [106] (табл. 1.5).

Інгібуюча активність сполук 1.20-1.22



Сполука	IC ₅₀ (мкМ)	Сполука	IC ₅₀ (мкМ)	R у сполуках
1.20^c	14	1.22a	3	
1.21a	15	1.22b	1	
1.21b	46	1.22c	5	
-	-	1.22d	4	
-	-	1.22e	2	

Базуючись на інформації про структури відомих фунгіцидних препаратів (рис. 1.34) [107] та низки інших комерційно доступних сполук аналогічної біологічної дії, авторами роботи [107] в результаті віртуального скринінгу ідентифіковано 4-(4-хлор-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)-*N*-(4-хлорфеніл)бензамід **1.23**, для якого було експериментально підтверджено високу біологічну активність [107].

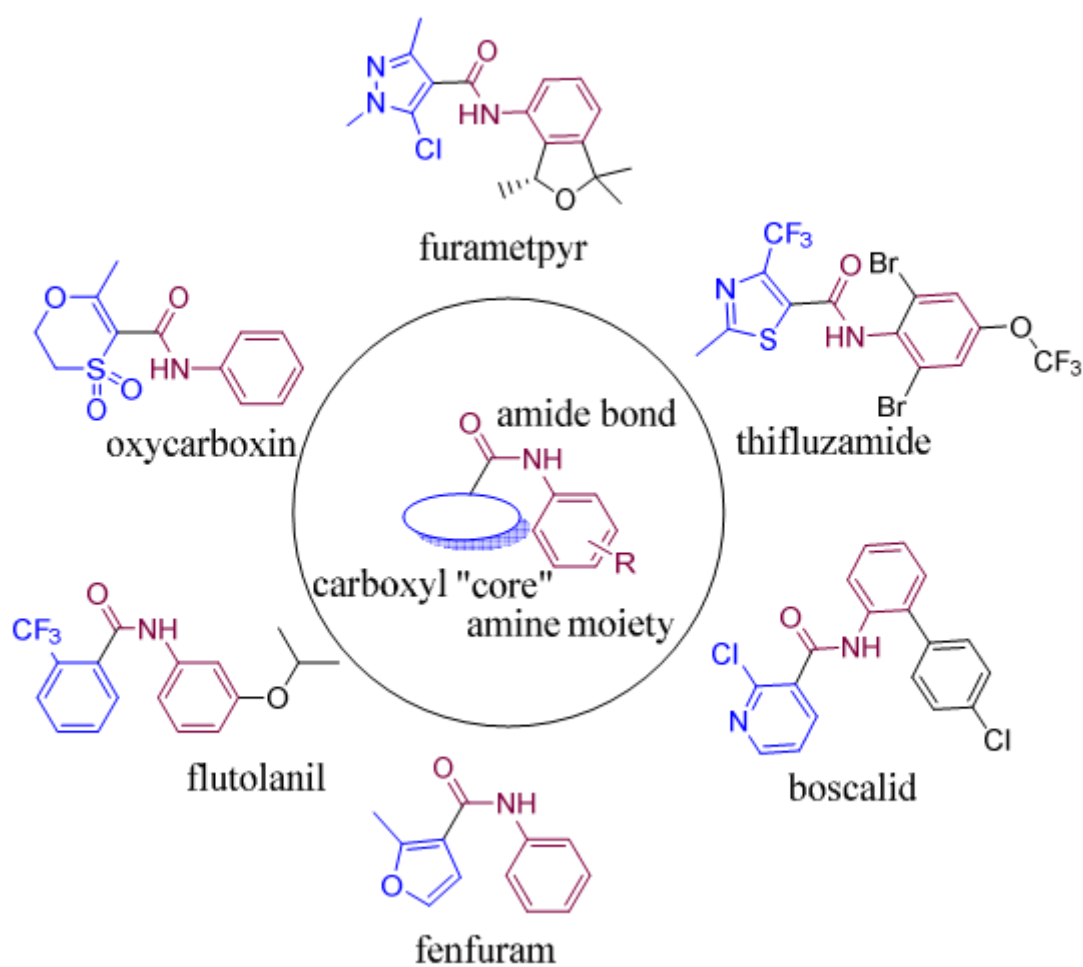


Рис. 1.34. Віртуальний дизайн бібліотеки амідів [107].

Ці ж дослідники у роботі [108] за допомогою методології біоізостерних замін реалізували синтез сполук **1.24** (рис. 1.35).

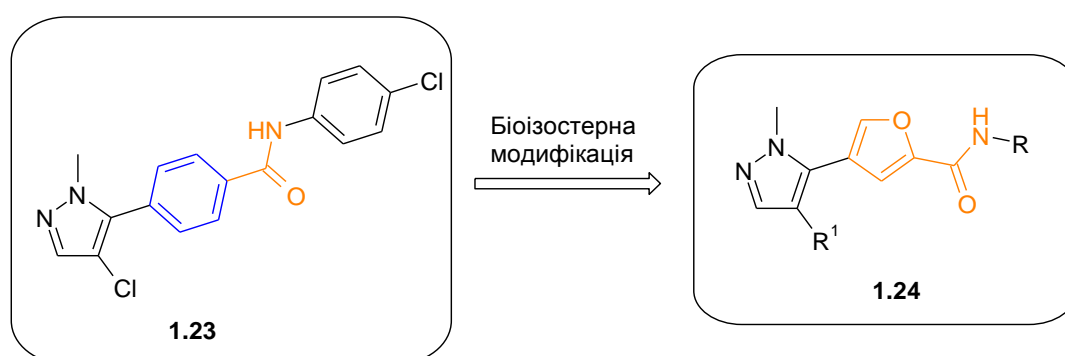


Рис. 1.35. Дизайн 4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-2-фуранкарбоксамідів **1.24**.

Фунгіцидну активність усіх цільових сполук оцінювали проти трьох грибків *S. sclerotiorum*, *R. solani* та *P. grisea*. Комерційний фунгіцид тифлузамід (SDHI

thifluzamide) використовувався як контроль. Більшість похідних показали помірну або потужну фунгіцидну дію. Серед них було виявлено сполуку **1.24b** ($R^1 = Cl$, $R = 2-Cl-Ph$) з активною фунгіцидною дією проти *S. Sclerotiorum* ($IC_{50} = 5,1$ мкМ), а сполука **1.24c** ($R^1 = Cl$, $R = 2-CF_3O-Ph$) визначена як найпотужніший інгібітор проти *S. sclerotiorum* зі значенням $IC_{50} = 2.2$ мкМ, що в 15 разів вище інгібуючої активності тифлузаміду, для якого $IC_{50} = 33.2$ мкМ [108].

Як виявилось, заміщення в піразольному кільці замісника R^1 мало негативний вплив на фунгіцидну активність синтезованих сполук. Сполуки **124** ($R^1 = Cl$) показали значно вищу активність, ніж відповідні незаміщені **124** ($R^1 = H$). Серед сполук хлорзаміщеного піразолфуранового ряду **124** ($R^1 = Cl$) досліджено вплив замісників та їх положення на аніліновий фрагмент. Модифікація в *орто*-, *мета*- та *пара*-положення аніліну з електроноакцепторними або донорними групами суттєво не збільшила фунгіцидну активність порівняно з **1.24a** ($R^1 = Cl$, $R = Ph$). Крім того, серед однозаміщених аналогів аніліну замісники в *орто*-положеннях були більш сприятливими щодо їх фунгіцидної активності порівняно з *мета*- та *пара*-заміщеними [108].

У роботі [109] продемонстровано протитуберкульозну активність амідів фуранкарбонової кислоти. Важливим чинником, який забезпечує активність такого типу сполук, є наявність нітро-групи в 5-ому положенні фуранового циклу. Було синтезовано низку сполук загальної формули **1.26** (рис. 1.36). Встановлено, що нітрогрупа має вирішальне значення для прояву протитуберкульозної активності. Натомість заміна нітрогрупи на сульфонову **1.27** чи сульфоксидну **1.28** групу (рис. 1.37), які володіють аналогічними електронними властивостями призводила до значної втрати активності.

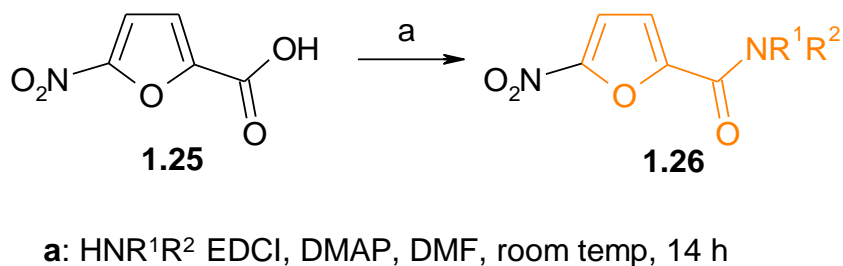


Рис. 1.36. Синтез 5-нітрофуран-2-карбоксамідів [109].

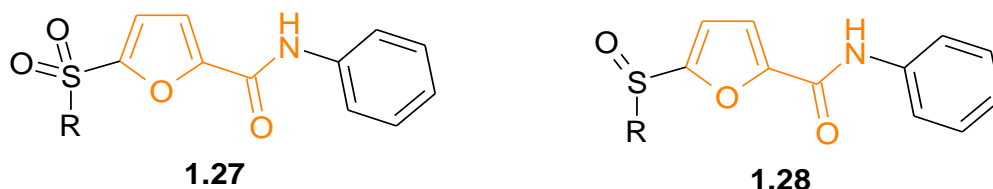


Рис. 1.37. 5-сульфо- та 5-сульфоксидофуран-2-карбоксаміди.

З іншого боку, похідні 2-аміно-5-нітротіазолу також відомі як ефективні антипротозойні засоби (рис. 1.38).

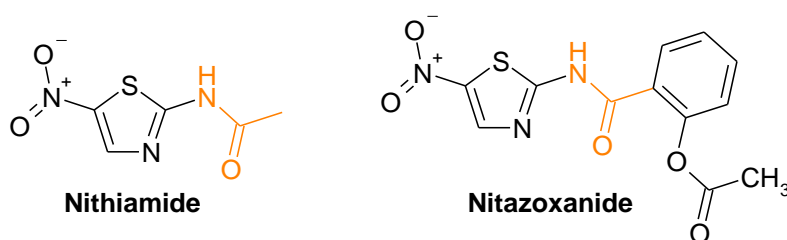


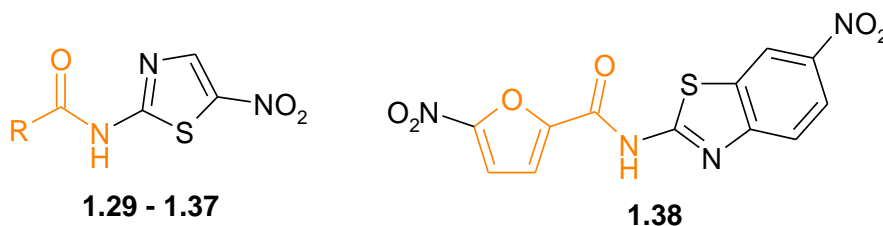
Рис. 1.38. Приклади антипротозойних препаратів 5-нітротіазольного ряду.

Jeankumar зі співавторами у своїй роботі [110] об'єднали вищезазначені фармакофорні фрагменти в одній молекулі. Для цього ацилюванням 2-аміно-5-нітротіазолу та 2-аміно-6-нітробензотіазолу фуранкарбоною кислотою та її 5-заміщеними похідними отримано низку сполук **1.29-1.38** і здійснено для них дослідження протитуберкульозної активності. Ці результати показано у таблиці 1.6. Серед отриманих сполук найкращу активність проявляє нітрофуранове похідне **1.30**. Також було виявлено низку цікавих залежностей структура – активність. Зокрема, серед гетероариламідів **1.29–1.37** похідне 2-тієнілу **1.31** виявилось активнішим, ніж похідне 2-фуранілу **1.29**. Введення 5-нітрогрупи в 2-фуранільне кільце (сполука **1.30**) підвищує протитуберкульозну активність у 37.5 разів, тоді як введення 5-нітрогрупи в 2-тієнільну групу не виявило помітної активності. Введення фенільного кільця у 5 положення 2-фуранілового кільця посилює активність у багато разів (MIC 17.34–72.39 мкМ); наявність замісників у фенільному кільці в *para*-положенні сприяють активності. Встановлено, що 5-нітро-*N*-(5-нітротіазол-2-іл)фуран-2-карбоксамід **1.30** є найбільш перспективною молекулою з MIC 5.48 мкМ, а заміна її 5-нітротіазольної частини на 6-

нітробензтіазол призводить до 5-нітро-*N*-(6-нітробензо[*d*]тіазол-2-іл)фуран-2-карбоксаміду **1.38** з величиною МІС 149.58 мкМ, що у 27,2 рази менш активніше, ніж **1.30**, але незначно переважає активність нітазоксаніду [110]. Перспективність такого підходу була продемонстрована і у роботі [111].

Таблиця 1.6

Антибактеріальна активність сполук **1.29–1.38** [110]



Сполука	R	МТВ МІС, μM^a	Відсоток росту при 25 μM^b , %	Відсоток росту при 100 μM^b , %
1.29		205.55	не визначено	не визначено
1.30		5.48	87.44	67.26
1.31		24.48	100	93.44
1.32		20.81	100	35.94
1.33		17.86	75	74.12
1.34		31.7	89.14	70.34
1.35		17.34	88.44	79.22
1.36		18.97	94.1	91.54
1.37		72.39	100	95.66
1.38	-	149.58	100	43.33
Нітазоксанід		162.71	не визначено	не визначено
Ізоніазид		0.72	не визначено	не визначено
Рифампіцин		0.48	не визначено	не визначено

^a Мінімальна інгібуюча концентрація проти *M. tuberculosis*.

^b Цитотоксичність проти НЕК 293Т (Human Embryonic Kidney).

У роботі [112] синтезовано амідні 4-(3,4-дигідроксифеніл)фуран-2-карбонової кислоти **1.39-1.42** (рис. 1.39). Вихідною речовиною для цього слугувала 3,4-диметоксифенілборна кислота як джерело катехінового фрагменту.

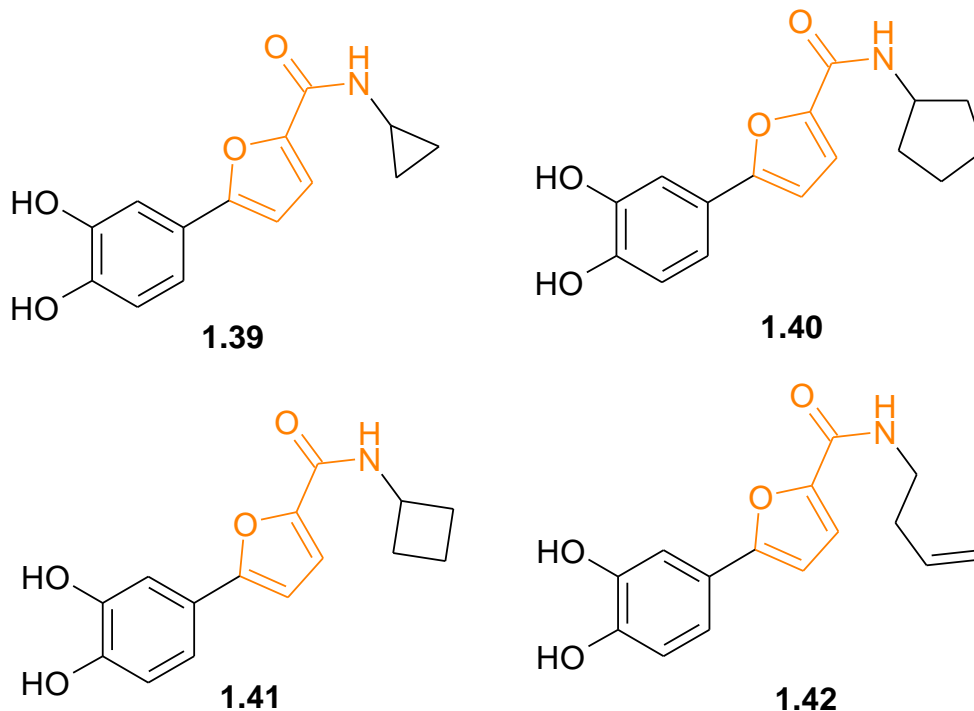


Рис. 1.39. Структури амідів 4-(3,4-дигідроксифеніл)фуран-2-карбонової кислоти **1.39-1.42**.

Фурановмісні катехоли **1.40-1.42** показали найвищу активність при 1 мкМ на Fe(II)-формі MetAP, і вони також були одними з найкращих інгібіторів для пригнічення росту штаму *E. coli* AS19 [112]. Ці висновки надають важливу інформацію для розробки ефективних інгібіторів MetAP для терапевтичного застосування.

Об'єктом досліджень авторів роботи [113] були аналоги мікотіолу (рис. 1.40). Це є низькомолекулярний глікозид, що міститься виключно у грампозитивних бактеріях і актиноміцетах, зокрема в мікобактеріях. Він відіграє критичну роль у підтримці відновного внутрішньоклітинного середовища, функціонуючи як окисно-відновний реагент самостійно.

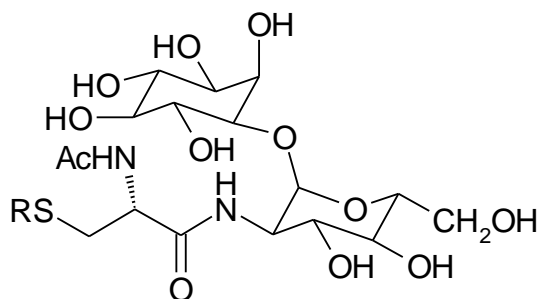
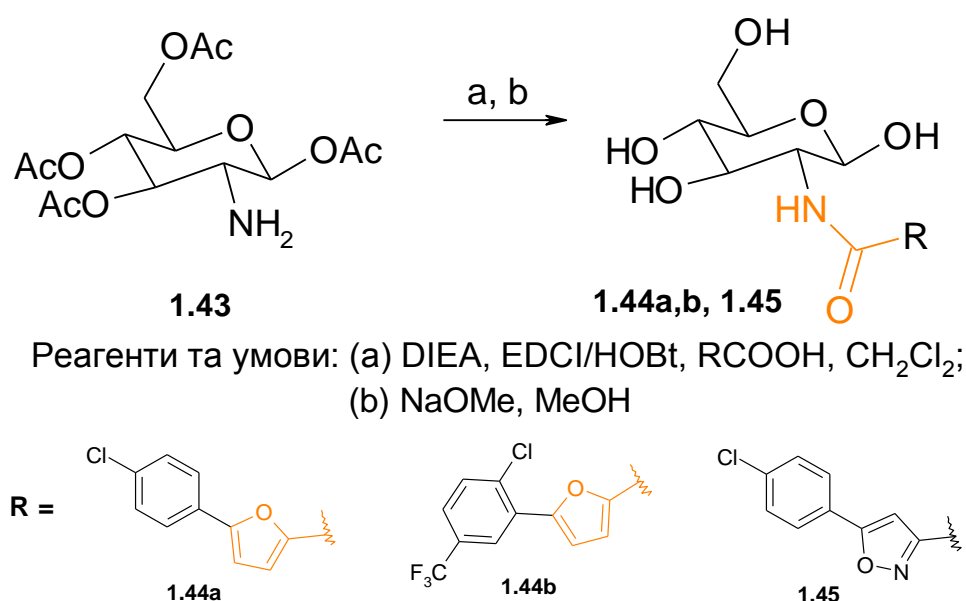


Рис. 1.40. Структура мікотіолу.

Авторами вищезгаданого дослідження [113] створено невелику бібліотеку на основі аміноглікозиду **1.43**, серед яких були і сполуки **1.44a,b** і **1.45** (рис. 1.41).

Рис. 1.41. Синтез аміноглікозидів **1.44a, b** та **1.45** [113].

Біологічні дослідження дозволили ідентифікувати сполуку лідер **1.43** зі значеннями IC₅₀ (мкМ) 7 ± 1 у випадку MshB і 33 ± 4 щодо MCA [113].

Протипухлинна активність була виявлена і для фуранвмісних амідів загальної формули **1.47** (рис. 1.42) [114-118]. Простота синтезу такого типу сполук створює широкі перспективи в їх дизайні як лікарських засобів [119, 120].

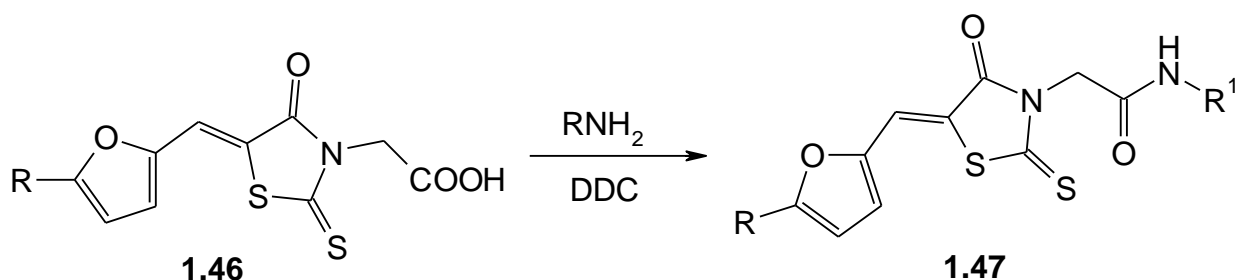


Рис. 1.42. Синтез 2-[(5*Z*)-5-(2-фурилметилен)-4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-3-іл]ацетамідів **1.47**.

Також для кислот **1.48** [116], їх бензологів **1.49** (рис. 1.43) виявлено різноманітні види біологічної активності, зокрема протимікробну та протипухлинну.

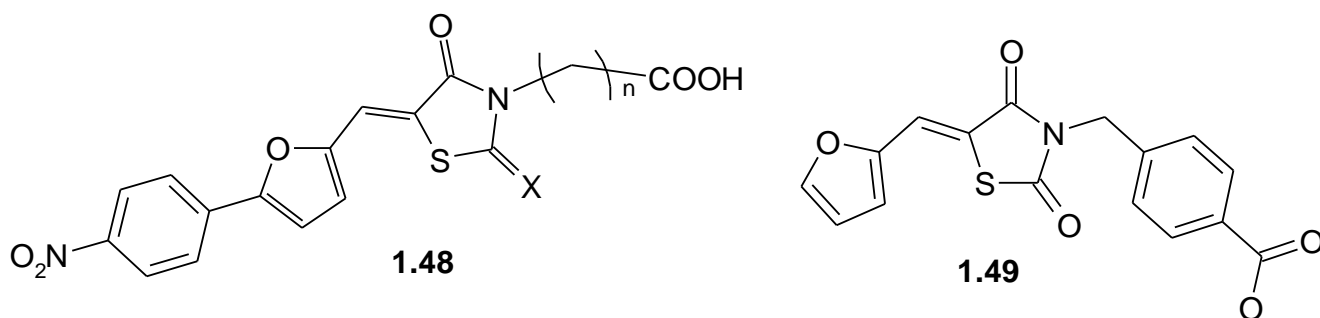
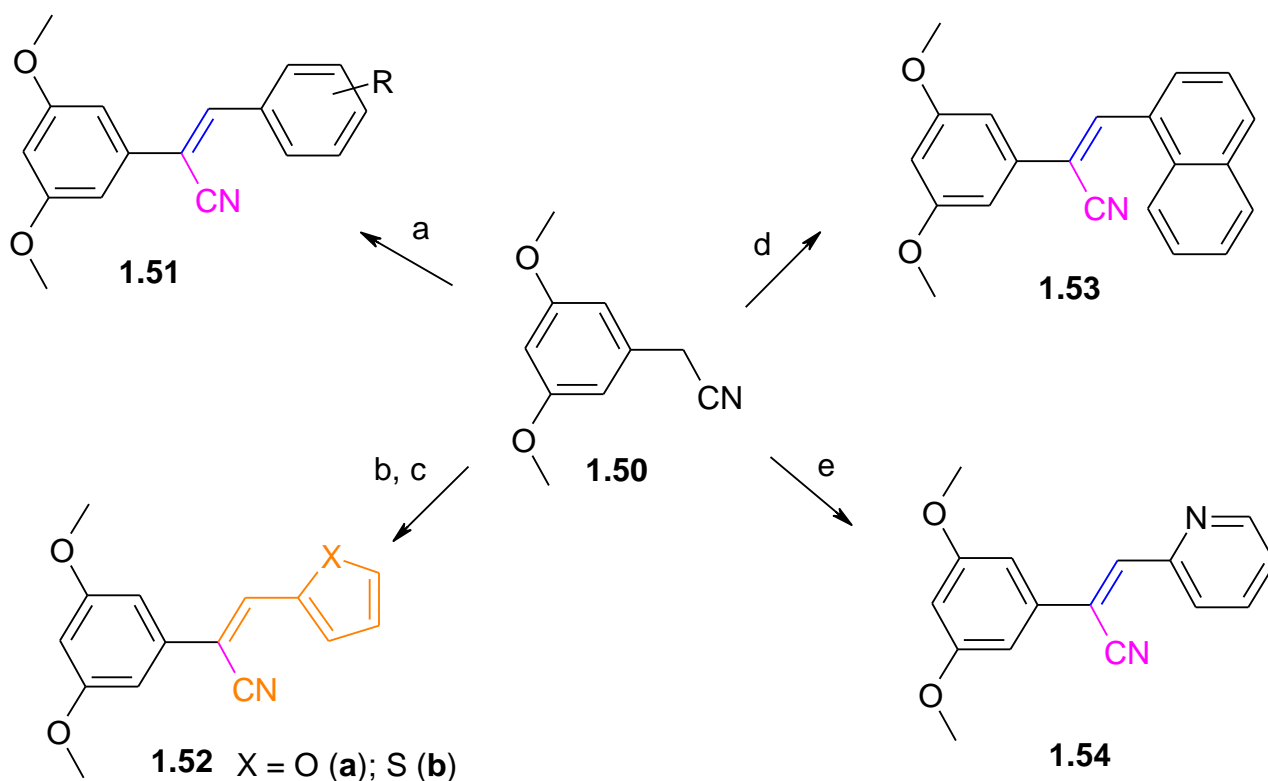


Рис. 1.43. ((5*Z*)-5-[[5-(4-нітрофеніл)-2-фурил]метилен}-2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-3-іл)алканкарбонові **1.48** та 4-[[5-(2-фурилметилен)-2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-3-іл]метил]бензойна **1.49** кислоти як протимікробні та протипухлинні засоби.

1.5 Синтез та біологічна активність похідних 3-фурилакрілонітрилів

Основні дослідження, що стосуються синтезу фуранвмісних нітрילів зосереджені на заміщених похідних 3-фурилакрілонітрилу. Це пояснюється доступністю реагентів та простотою синтезу. Зокрема, у роботі [121] взаємодією 3,5-фенілацетонітрилу **1.50** з ароматичним та гетероароматичними альдегідами отримано комбінаторну бібліотеку похідних **1.51-1.54** (рис. 1.44). Реакцію проводили в метанолі у присутності метилату натрію.



a) ArC(O)H ; b) $2\text{-C}_4\text{H}_3\text{OC(O)H}$; c) $2\text{-C}_4\text{H}_3\text{SC(O)H}$; d) $2\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{C(O)H}$; e) $2\text{-C}_5\text{H}_4\text{NC(O)H}$

Рис. 1.44. Синтез 2-(3,5-диметокси-феніл)-3-арил/гетерилакрилонітрилів.

Проведені дослідження протипухлинної активності *in vitro* показали, що більшість синтезованих сполук мають значну антипроліферативну дію на клітинні лінії раку людини, такі як BEL-7402, HeLa та HCT116 зі значеннями IC_{50} в межах 0.13–60.23 мкМ без значного токсичного впливу на неракову лінію клітин печінки людини L-02. Серед зазначених сполук доволі високу активність проявило похідне **1.52a** ($\text{X} = \text{O}$) [121].

У роботі [122] описано синтез і протипухлинну дію нових похідних 2-аміно-4-(4-фенілпіперазино)-1,3,5-тріазину **1.58a, b** та **1.58a-f** (рис. 1.45). Сполуки **1.58a, 1.59a, c, f** оцінювали *in vitro* на пригнічення росту кількох ліній клітин пухлини людини. Цитотоксичну активність *in vitro* виявлено для 2-{2-аміно-4-[4-(2-хлорфеніл)піперазино]-1,3,5-тріазин-6-іл}-3-(5-нітро-2-фурил)акрилонітрилу **1.59f** (IC_{50} в діапазоні досліджених клітинних ліній 0.45 мкМ – 1.66 мкМ), тоді як інші тестовані сполуки були неактивними. Також представлено деякі розрахунки молекулярних орбіталей для тестованих похідних.

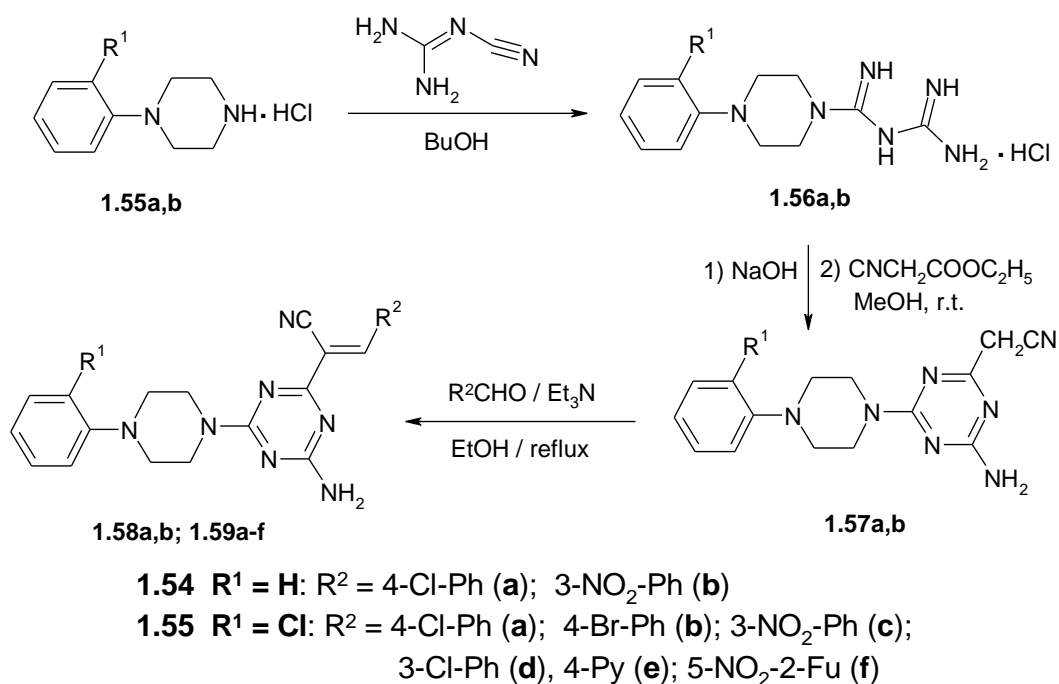


Рис. 1.45. Схема синтезу 3-арил/гетерил-2-[1,3,5]триазин-2-ілакрилонітрилів [122].

Реакцією сульфаніламідів з етилціаноацетатом з наступною конденсацією з ароматичними/гетероциклічними альдегідами отримано низку бензолсульфонамідів **1.61**, **1.62**, що включають ціаноакриламідні фрагменти (аналоги тирфостину) (рис. 1.46). Нові сполуки були досліджені як інгібітори, зокрема проти цитозольних ізоформ людини (h) hCA I та II [123].

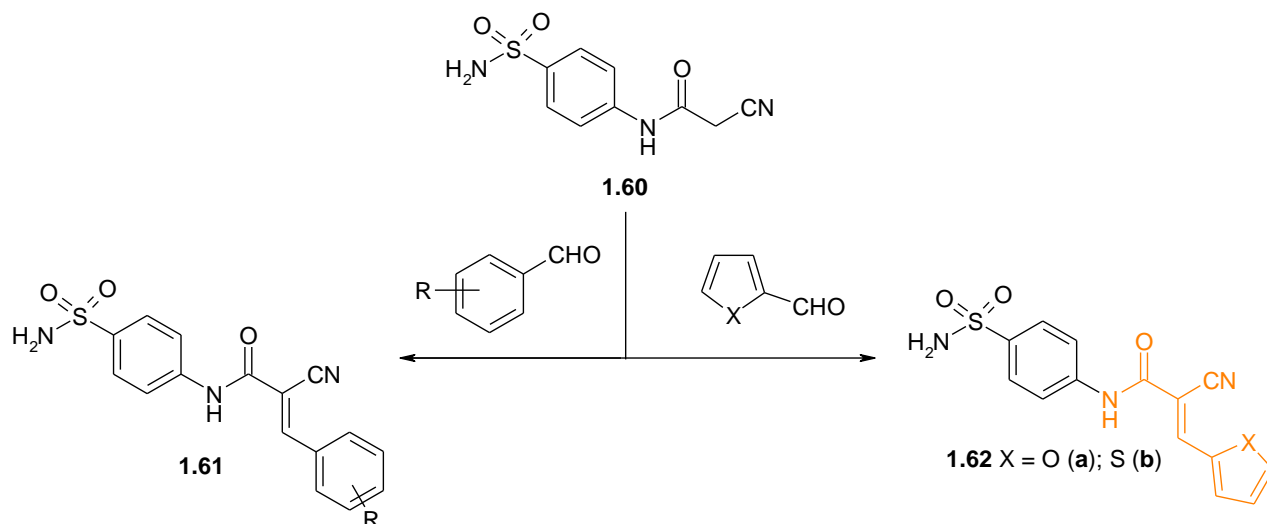


Рис. 1.46. Схема синтезу *N*-[4-(аміносулфоніл)феніл]-2-ціано-3-арилакриламідів **1.61** та *N*-[4-(аміносулфоніл)феніл]-2-ціано-3-(2-фурил/тієніл)акриламідів **1.62**.

Друга ізоформа, асоційована з пухлиною, hCA XII, сильно пригнічувалась дослідженими сполуками в наномолярних концентраціях. Зокрема, для сполуки **1.62a** ($X = O$) значення $K_I(\text{nM}) = 6.3$, що є співмірним з препаратом порівняння AAZ (acetazolamide) $K_I(\text{nM}) = 5.7$ [123].

У роботі [124] синтезовано *N*-((2-хлорохінолін-3-іл)метилен)-2-ціаноацетогідразид **1.63**, потім взаємодією з ароматичними альдегідами в основному середовищі отримано ариліденові похідні, серед яких були і сполуки **1.64a, b** (рис. 1.47). Для них вивчалась протипухлинна дія (табл. 1.7). Сполука **1.64b** проявляла високу активність щодо досліджуваних ліній ракових клітин, що була вищою за дію доксорубіцину. Для фенільного аналога **1.64a**, який є біоізостерним з **1.64b**, протипухлинної активності не виявлено. Це є приклад вдалої біоізостерної заміни аренового ядра на фуранове [124].

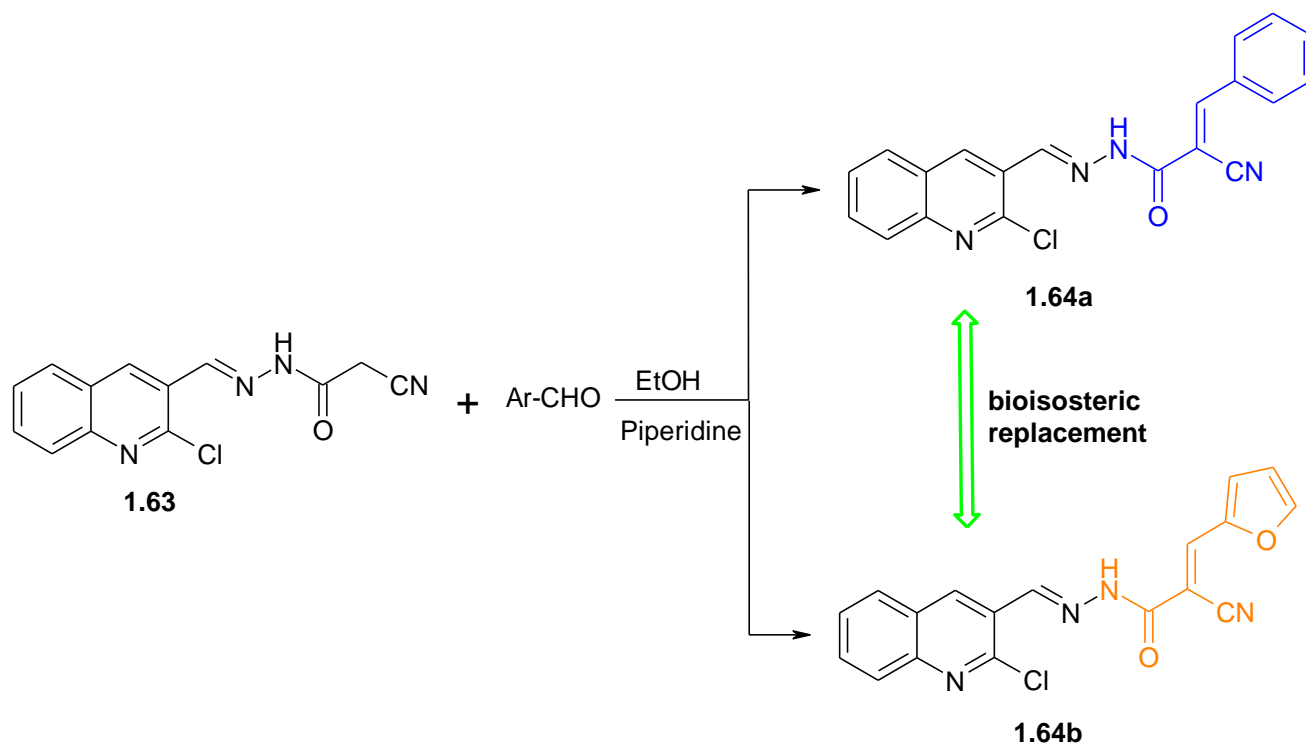


Рис. 1.47. Схема синтезу *N*'-[(2-хлорохінолін-3-іл)метилен]-2-ціано-3-арилакрилогідразидів **1.64a, b**.

Цитотоксичність (IC₅₀) сполук 1.64 щодо клітинних ліній MCF-7, NCI-H460, SF-268 та WI-38 [124]

Сполука	Ar	IC ₅₀ (мкг/мл)			
		MCF-7	NCI-H460	SF-268	WI-38
1.64a	Ph	6.67±1.18	5.93±3.16	4.26±1.81	> 100
1.64b	2-Fu	0.010±0.006	0.020±0.006	0.10±0.06	48.50±5.81
Доксорубіцин		0.040±0.008	0.090±0.008	0.090±0.007	> 100

Дещо подібні сполуки **1.67** (рис. 1.48) були синтезовані і у роботі [125]. Проте похідне акрилонітрилу **1.67** (Ar = фурил-2-іл) протипухлинної активності не виявило [125].

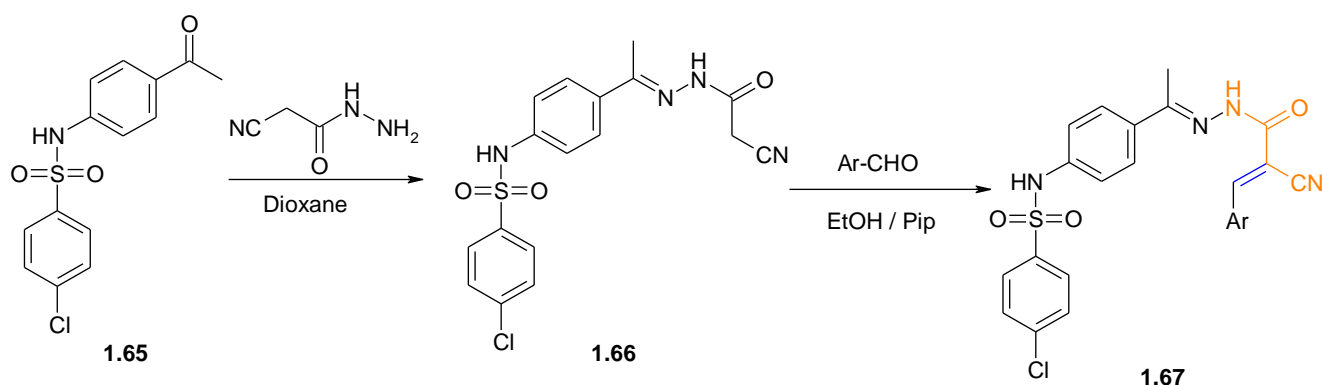


Рис. 1.48. Схема синтезу 4-хлор-*N*-(4-{*N*-[(2-ціано-3-фенілпроп-2-еноіл)етангідрозоноіл}арил)бензолсульфонамідів **1.67**.

У роботі [126] синтезовано низку арилакрилонітрилових похідних **1.68**, **1.69** (рис. 1.49) та досліджено їх протипухлинну і протимікробну активності. Зокрема, заміщені 2-бензімідазолакрилонітрили ефективно пригнічують ріст різних ліній ракових клітин людини *in vitro*. Сполуки, що містили 5-нітрофуран-2-іл- або 5-нітротіофен-2-іл- гетероциклічний замісник у положенні 3 акрилонітрильного фрагменту, були значно активнішими за цисплатин у пригніченні росту ракових клітин. Про аналогічні результати щодо принципового впливу на протипухлинну активність 5-нітрофуранового фрагменту (сполука **1.70** (рис. 1.49)) також повідомляється у роботі [127].

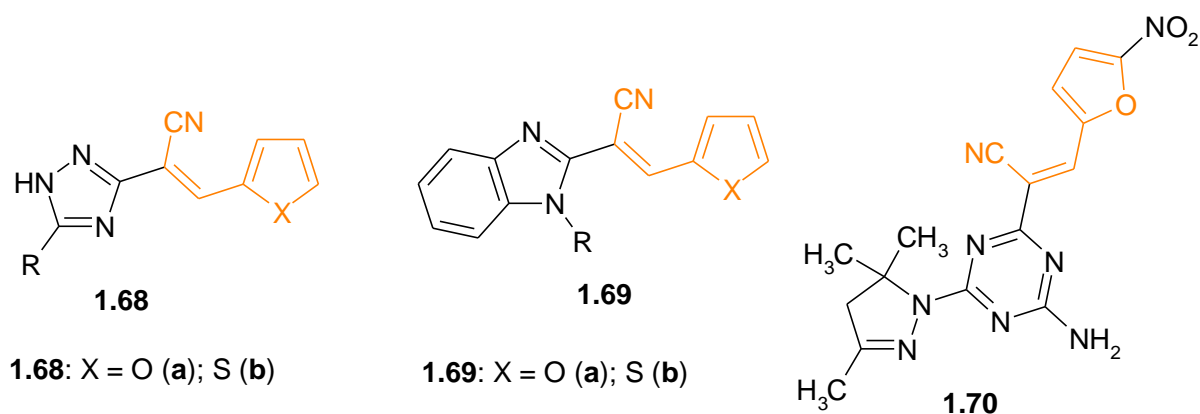


Рис. 1.49. Структури похідних **1.68-1.70**.

Розвиваючи ці роботи, *Saczewski* зі співавторами [128] синтезовано за реакцією, наведеною на рис. 1.50, сполуки з гетероциклічним замісником **1.72a-d**. Для отриманих сполук **1.72a-d** досліджено протипухлинну та антибактеріальну щодо штамів *E. hirae* (NCTC10541), *S. aureus* (NCTC4163) і *S. epidermidis* (NCTC14990). Показано високий потенціал сполук **1.72a, b**, активність яких в рази перевищує дію їхніх шестичленних аналогів **1.72c, d** [128].

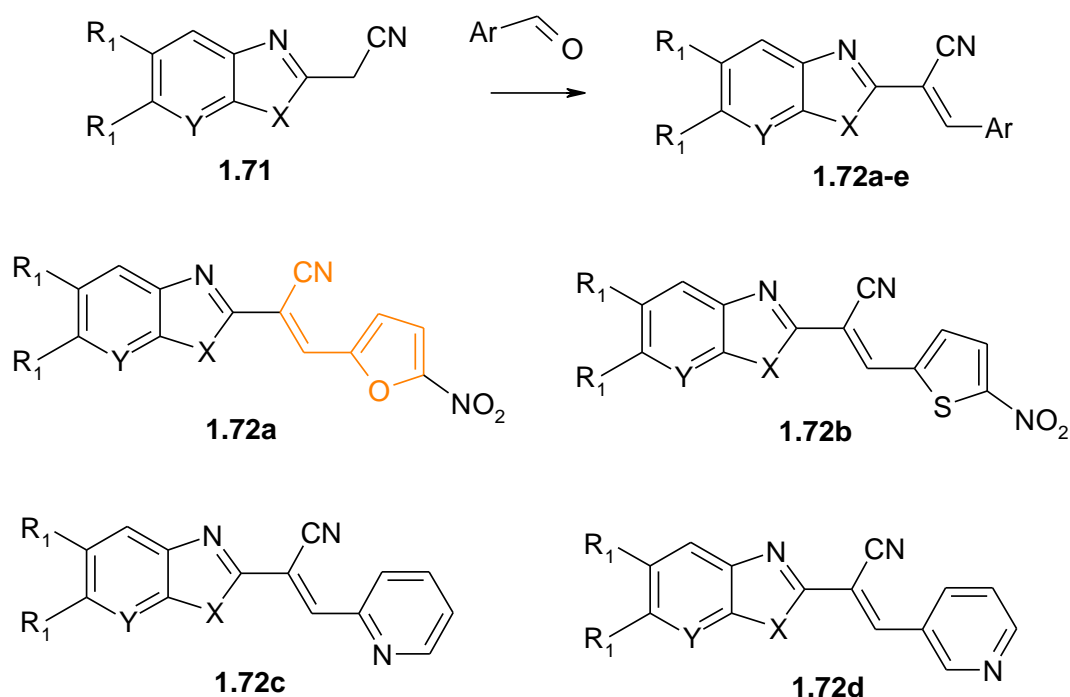


Рис. 1.50. Синтез та структури гетероарилакрілонітрилів **1.72**.

Аналогічні результати щодо біологічної активності отримано і авторами роботи [129] для сполуки **1.74** та продукту її циклізації **1.75** (рис. 1.51).

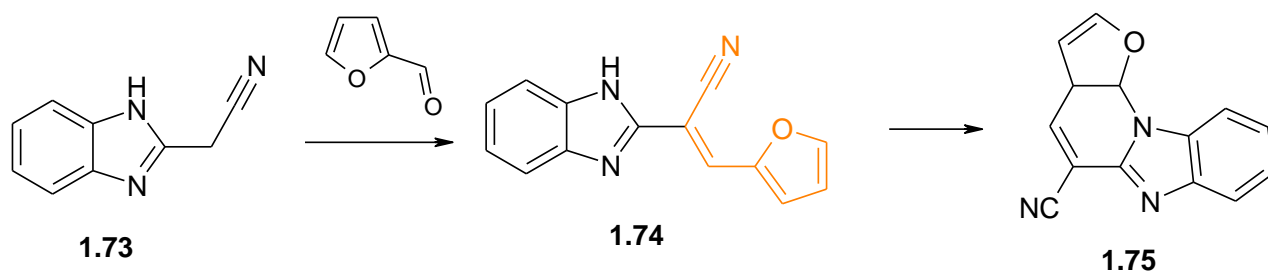


Рис. 1.51. Схема синтезу похідних **1.74** і **1.75**.

У роботі [130] синтезовано низку арилакрилонітрилів **1.77** (рис. 1.52) на основі протимікробного препарату сульфізоксазолу (Sulfisoxazole) **1.76**.

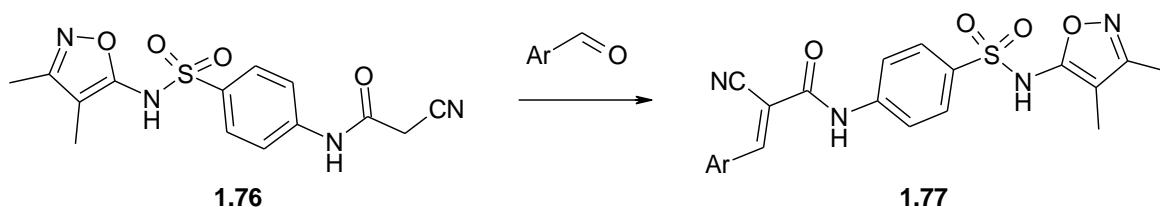


Рис. 1.52. Схема синтезу похідних арилфурилакрилонітрилу на основі сульфізоксазолу.

Отримане фуранове похідне **1.77a** (рис. 1.53) проявило ефективну антифунгіцидну дію, проте вона поступалась ариліденовим похідним. Найактивнішою була сполука **1.77b** (рис. 1.53), яка у вісім разів переважала за своєю дією щодо *S. racemosum* порівняно з амфотерицином В (МІК, 0.98 мг/мл порівняно з 7.81 мг/мл відповідно) [130].

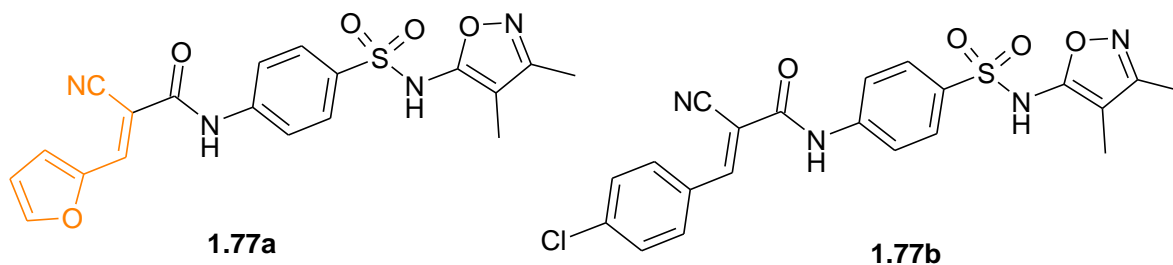


Рис. 1.53. Протигрибкові похідні сульфізоксазолу.

Devi PB і співавтори [131], з використанням фармакофорного скринінгу ідентифікували низку високоактивних речовин, серед яких (2-(бензотіазол-2-іл)-3-(4-гідроксифеніл)акрилонітрил) **1.78** був найактивнішим. Ця сполука демонструвала високу афінність з активним центром ферменту МТВ Lysine ϵ -aminotransferase. Розвиваючи ці дослідження, було спроектовано та здійснено синтез сполук загальних формул **1.79** та **1.80** (рис. 1.54) [132].

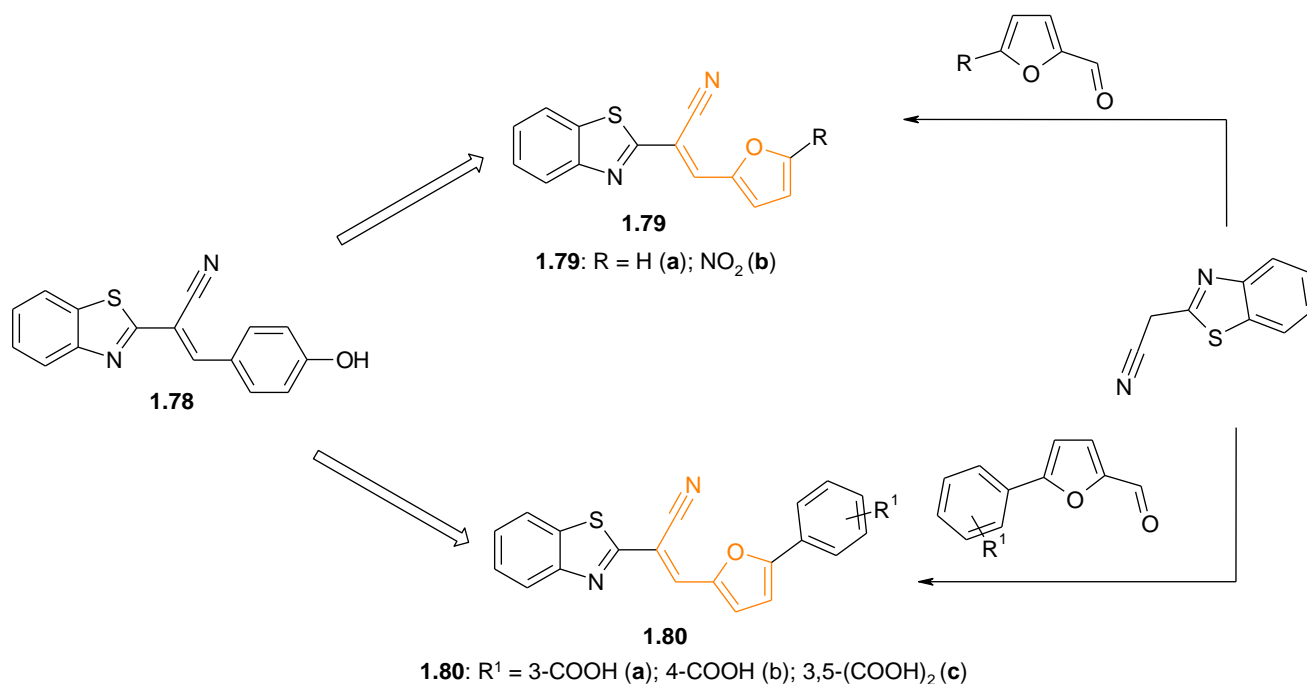
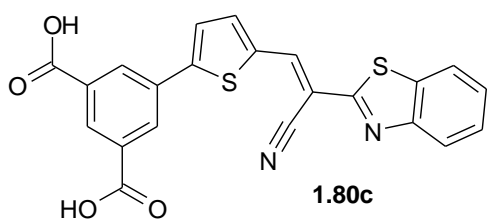


Рис. 1.54. Дизайн 2-бензотіазол-2-іл-3-(5-R-фуран-2-іл)акрилонітрилів.

Отримані фуранові похідні виявились доволі ефективні і послугували прототипом для подальшої оптимізації. В результаті оптимізації ідентифіковано ((E)-4-(5-(2-(бензо[d]тіазол-2-іл)-2-ціановініл)тіофен-2-іл)ізофталеву кислоту **1.80c**, яка виявляє бактерицидну дію проти *Mycobacterium tuberculosis* [132].



Висновки до розділу 1

1. Зважаючи на фармакологічний потенціал фуранових похідних і цінні властивості амідної та нітрильної груп, які забезпечують ефективне зв'язування молекул з рецептором, перспективним є пошук нових біологічно активних речовин серед похідних фуранкарбонових кислот, які містять у своїй структурі як одну з вказаних груп, так і ці дві групи (розділ 1.3) одночасно.
2. Аналіз літературних даних щодо біологічної активності вищезгаданого класу сполук, зокрема наявність багатьох фактів ключового значення для вияву біологічної активності дає підстави ефективно здійснювати пошук серед них протипухлинних, протимікробних та протизапальних засобів.
3. Наявність значного арсеналу комерційно доступних функціоналізованих фуранів та інформаційних ресурсів щодо їх перетворень створює передумови для дизайну широкого спектру комбінаторних бібліотек та здійснення оптимізації сполук лідерів без великих фінансових, енергетичних витрат та використання значних людських ресурсів.

Частково результати літературного огляду (розділу 1) опубліковано в праці [114].

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА, ПРОТИПУХЛИННА І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ ТА ТІОАМІДІВ НА ОСНОВІ ФУРАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Як уже зазначалось, для синтезу амідів карбонових кислот розроблено багато методів з використанням різноманітних реагентів для активації карбоксильної групи. Найпростіші з них зображено на рис. 1.13 (розділ 1). З метою активації карбоксильної групи у нашій роботі використовувався тіоніл хлорид, за допомогою якого кислоти були перетворені у відповідні хлорангідриди (рис. 2.1).

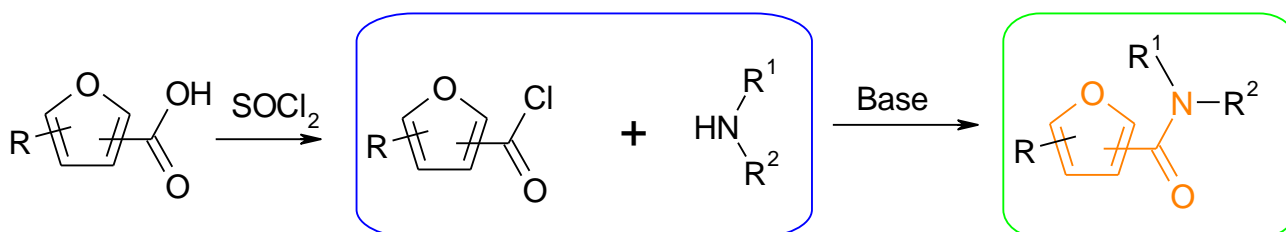


Рис. 2.1. Синтез амідів фуранкарбонових кислот.

2.1 Синтез та біологічна активність амідів 2,4- та 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот

Вихідними речовинами для синтезу етилового естеру 2,5-диметилфуранкарбонової кислоти слугували хлорацетон та ацетооцтовий естер. На першій стадії ці реагенти при реакції між собою утворюють дикетоестер, який при дії пентаоксиду фосфору зазнавав циклізації з утворенням естеру **2.4** [133]. Для синтезу амідів естер був перетворений у відповідний хлорангідрид **2.5** послідовною дією спиртового розчину калію гідроксиду та тіоніл хлориду.

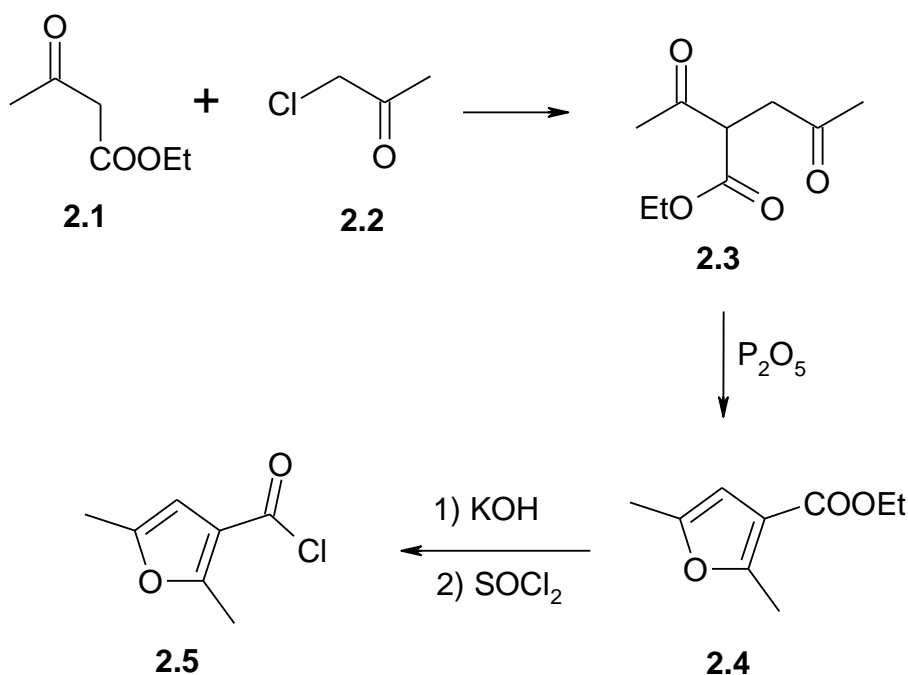


Рис. 2.2. Синтез 2,5-диметилфуран-3-карбонової кислоти та її хлорангідриду.

За схожою схемою (рис. 2.3) отримували і естер 2,4-диметилкарбонової кислоти **2.7** [134]. Для цього використано взаємодію диметилпроп-2-інілсульфоній броміду **2.6** з ацетооцтовим естером **2.1**. Хлорангідрид **2.8** отримано, як і в попередньому випадку, послідовною дією лугу та тіоніл хлориду.

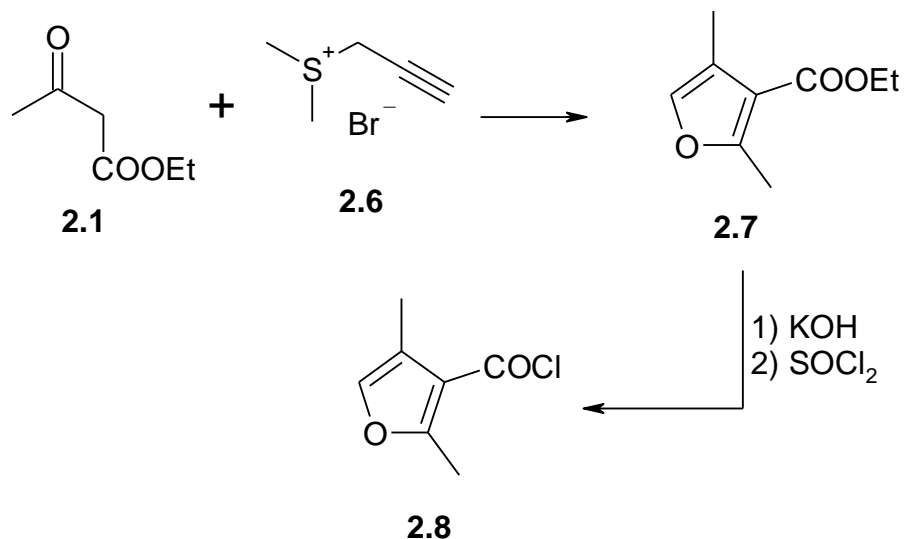


Рис. 2.3. Синтез 2,4-диметилфуран-3-карбонової кислоти та її хлорангідриду.

Біологічна активність амідів фуран-3-карбонової кислоти на сьогодні вивчена недостатньо. Серед таких сполук (рис. 2.4) слід відзначити агрохімічні фунгіциди фенфурам, фуркарбаніл та метфуроксам, що використовуються для захисту рослин від хвороб, які спричиняються фітопатогенними грибами, та для протруювання насіння [135-141].

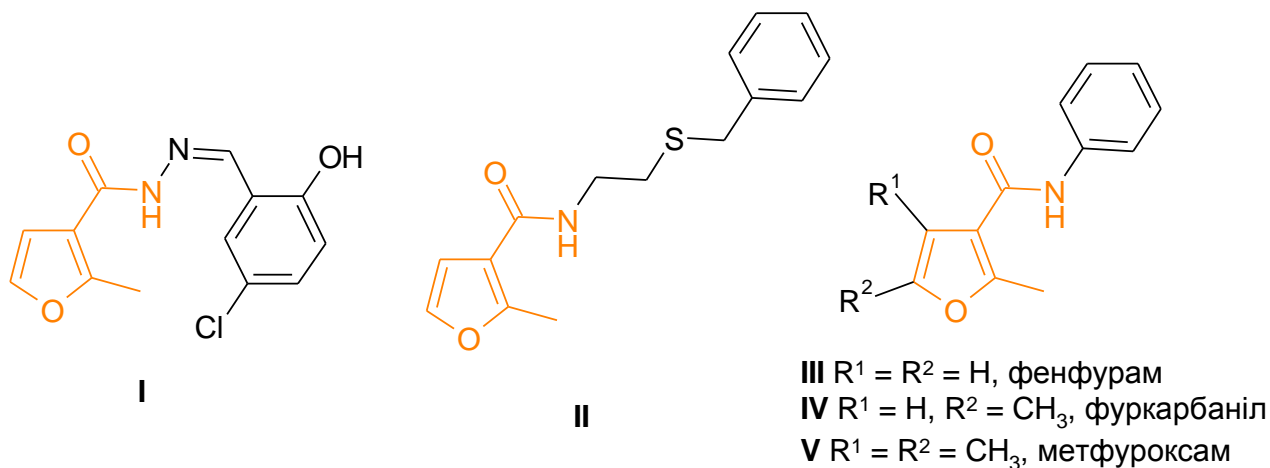
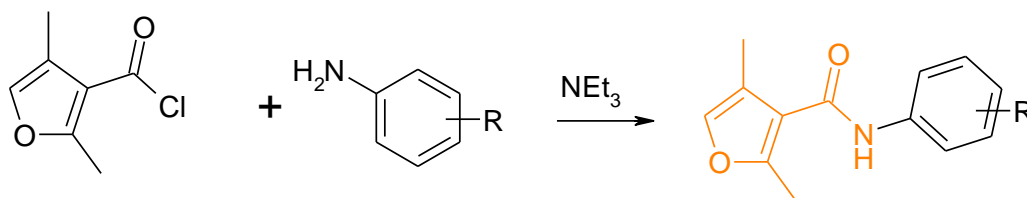


Рис. 2.4. Біологічно активні фуранкарбоксаміди.

2,4-Диметилфуран-3-карбоксаміди **2.11a-n** (рис. 2.5) та 2,5-диметилфуран-3-карбоксаміди **2.13a-c** і аміди **2.15a-g** на основі привілейованого 2-амінотіазольного фрагменту (рис. 2.6) були отримані з хлорангідридів **2.9** і **2.12** та ароматичних амінів **2.10** і **2.14** [134, 142-146]. Реакцію проводили в середовищі діоксану в присутності триетиаміну та охолодженні льодом.

5-R-бензил-1,3-тіазол-2-аміни **2.14a-g** (рис. 2.7) синтезовано за допомогою солей діазонію **2.16** як вихідних реагентів. Солі діазонію **2.16** реагують з акролеїном **2.17** з утворенням 3-арил-2-хлоропропаналів **2.18** [147]. Ці альдегіди з високим виходом було перетворено в 5-R-бензилтіазол-2-іламіни **2.14a-g**. Як уже зазначалося вище, структура цієї гетероциклічної системи є складовою привілейованого каркасу (рис. 1 у Вступі), а також містить 2-амінотіазольний привілейований фрагмент.



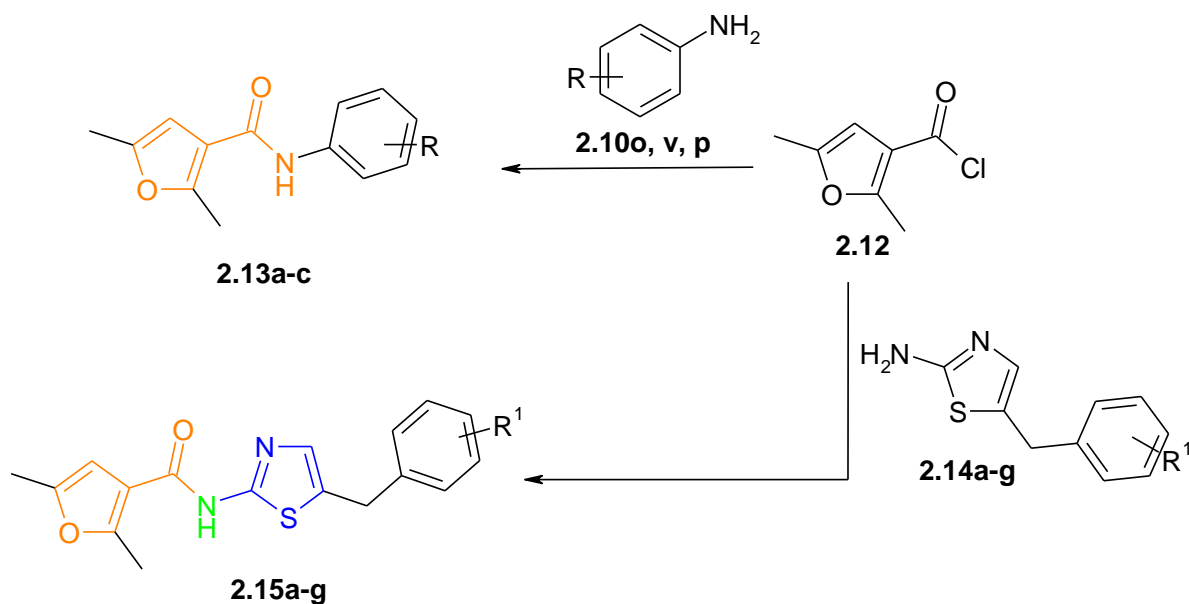
2.9

2.10b-e, g, h, k-n,
r, s, u, x

2.11a-n

- 2.10:** R = 2-CH₃ (b); 3-CH₃ (c); 4-CH₃ (d); 4-CH(CH₃)₂ (e); 3,4-(CH₃)₂ (g); 3,5-(CH₃)₂ (h); 3-Cl (k); 4-Cl (l); 3,4-Cl₂ (m); 4-Br (n); 4-CH₃O (r); 4-C₂H₅O (s); 4-CH₃C(O)NH (u); 2-CO₂CH₃-4,5-(CH₃O)₂ (x)
- 2.11:** R = 2-CH₃ (a), 3-CH₃ (b), 4-CH₃ (c), 4-CH(CH₃)₂ (d), 3,4-(CH₃)₂ (e), 3,5-(CH₃)₂ (f), 3-Cl (g), 4-Cl (h), 3,4-Cl₂ (i), 4-Br (j), 4-CH₃O (k), 4-C₂H₅O (l), 4-CH₃C(O)NH (m), 2-CO₂CH₃-4,5-(CH₃O)₂ (n)

Рис. 2.5. Синтез амідів 2,4-диметилфуран-3-карбонової кислоти.



2.13a-c

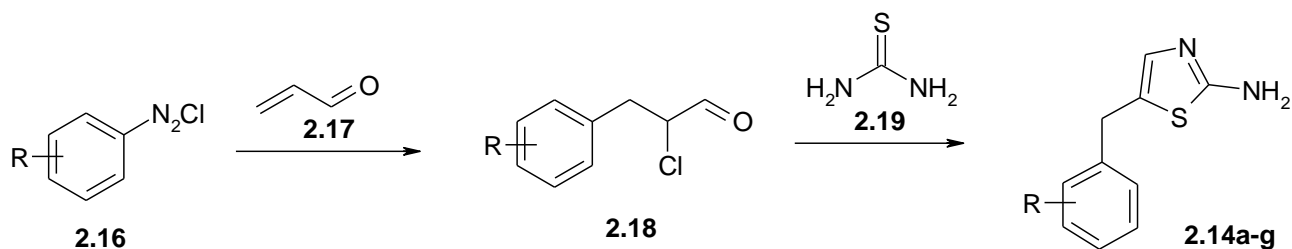
2.12

2.14a-g

2.15a-g

- 2.10:** R = 3-CF₃ (o); 4-COOC₂H₅ (v); 4-SCN (p)
- 2.13:** R = 3-CF₃ (a); 4-COOC₂H₅ (b); 4-SCN (c)
- 2.14, 2.15:** R¹ = H (a); 3-CH₃ (b); 4-CH₃ (c); 4-F (d); 4-Cl (e); 4-CH₃O (f); 4-C₂H₅ (g)

Рис. 2.6. Синтез амідів 2,5-диметилфуран-3-карбонової кислоти.



2.16

2.18

2.14a-g

Рис. 2.7. Синтез 2-аміно-5-арилметилтіазолів.

Одержані сполуки 2,4-диметилфуран-3-карбоксаміди **2.11a-n** та 2,5-диметилфуран-3-карбоксаміди **2.13a-c** і **2.15a-g** – білі речовини, добре розчинні в таких полярних розчинниках як ДМФА, ДМСО, оцтова кислота, частково розчинні в етанолі, нерозчинні у воді та інших неполярних розчинниках.

У спектрах ЯМР ^1H спостерігалися сигнали протонів усіх структурних одиниць у їх характерних діапазонах. У сполуках **2.15a-g** протони тiazольного та фуранового кілець зареєстровані як синглети при δ 7.24–7.38 м.ч. і 6.80–6.81 м.ч. відповідно, метиленові групи при 4.00–4.94 м.ч. Н–N амідні протони в цих сполуках проявилися як синглет при δ 11.88–11.91 м.ч., а два інших синглети в сполуках **2.13a-c** і **2.15a-g** при δ 2.22–2.29 м.ч. і 2.49–2.56 м.ч. вказують на метильні групи фуранових кілець.

2.1.1 Протизапальна активність амідів 2,4- та 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот

Для синтезованих сполук **2.11a-n**, **2.13a-c**, **2.15a-f** проведено дослідження протизапальної активності, а для сполук **2.15a-g** – протипухлинної.

Запалення – це складна біологічна реакція, яка відіграє вирішальну роль у розвитку різних патологічних процесів, до яких належать аутоімунні захворювання, алергія та хронічні запальні захворювання. Похідні фурану як природнього так і синтетичного походження володіють здатністю впливати на активність таких медіаторів запалення як цитокіни та простагландини, тим самим пригнічувати запальну відповідь [148-151].

Однією з моделей, що широко використовується у пошуку нових протизапальних агентів, базується на явищі інгібування набряку лапи білого щура, викликаного карагеніном [152, 153]. Дослідження проводилось на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького професором Піняжком О.Р. і науковим співробітником Нектегаєвим І.О. Дослідження впливу синтезованих речовин на перебіг ексудативної фази запалення проводили *in vivo* на вищезгаданій карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Одночасно тестували НПЗЗ

ібупрофен в ефективній терапевтичній дозі як препарат порівняння. Антизапальну активність розраховували як відсоток інгібування шляхом порівняння між контрольною групою, якій вводили ДМСО, і групами, яким вводили досліджувані речовини.

Результати протизапальної активності синтезованих сполук **2.11a-n**, **2.13a-c**, **2.15a-f** та ібупрофену наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

***In vivo* протизапальний ефект 2,4-диметилфуран-3-карбоксамідів 2.11a-n та 2,5-диметилфуран-3-карбоксамідів 2.13a-c і 2.15a-g на індукований карагеніном набряк лапи щура (мл), % пригнічення запальної реакції**

Сполука	Обсяг набряку лапи (мл) \pm SEM*	Показник пригнічення запальної реакції, %	Активність відносно ібупрофену, %
Контроль	2.20 \pm 0.050	-	-
2.11a	1.71 \pm 0.040	22.3	55.5
2.11b	1.93 \pm 0.045	12.1	30.1
2.11c	1.84 \pm 0.045	16.2	40.3
2.11d	2.04 \pm 0.050	7.2	17.9
2.11e	1.58 \pm 0.040	28.3	70.4
2.11f	1.90 \pm 0.045	13.5	33.6
2.11g	1.42 \pm 0.035	35.6	88.6
2.11h	1.31 \pm 0.035	40.5	100.8
2.11i	1.29 \pm 0.035	41.2	102.5
2.11j	1.51 \pm 0.035	31.2	77.6
2.11k	1.86 \pm 0.045	15.6	38.8
2.11l	1.65 \pm 0.040	25.1	62.4
2.11m	1.71 \pm 0.040	22.3	55.5
2.11n	1.20 \pm 0.030	45.4	112.9
2.13a	1.62 \pm 0.040	26.6	66.2
2.13b	1.70 \pm 0.045	22.9	57.0
2.13c	1.84 \pm 0.045	16.5	41.1
2.15a	1.41 \pm 0.035	36.2	90.1
2.15b	1.33 \pm 0.035	39.5	98.3
2.15c	1.40 \pm 0.035	36.5	90.8
2.15d	1.25 \pm 0.020	43.4	108.0
2.15e	1.19 \pm 0.020	45.9	114.2
2.15f	1.46 \pm 0.035	33.7	83.8
Ібупрофен	1.32 \pm 0.035	40.2	100

* SEM означає стандартну помилку середнього

Синтезовані сполуки індукують різну протизапальну активність – від майже повної відсутності до вираженого протизапального ефекту. Оцінка показала, що сполуки **2.11a-g**, **2.11j-m**, **2.13a-c**, **2.15f** не проявили суттєвого зменшення спричиненого карагеніном набряку лап щурів, оскільки їхні показники інгібування становили лише 7.2 – 35.6%, порівняно з контрольною групою [134, 142, 146]. Протизапальний ефект для сполук **2.11h** і **2.11i** приблизно еквівалентний ефекту препарату порівняння. Протизапальна активність сполуки **2.11n** показала результат на рівні 45.4 % інгібування, що вказує на те, що метил 2-[(2,4-диметил-3-фуроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат є більш активним, ніж ібупрофен.

Аналогічно протизапальний ефект для похідних **2.15a-c** на основі 2-амінотіазолу також приблизно еквівалентний ефекту препарату порівняння. Серед інших похідних цього ряду виявлено речовини **2.15d**, **e**, які за активністю перевершують ібупрофен. Протизапальний ефект для цих сполук зумовлював інгібування запального процесу зі значеннями 43.4 – 45.9%, що дає підстави розглядати цей фрагмент як перспективний для розробки інноваційних протизапальних засобів [142, 145, 146].

Нами було проведено молекулярний докінг [154, 155] для сполук **2.11a-n**, **2.13a-c** і **2.15a-g** [134, 142]. Кристалографічні моделі ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (1HT5 і 3MQE відповідно) були отримані з Protein Data Bank [156]. Об'єкти дослідження: похідні 2,4-диметил-*N*-(2-арил)-3-фурамідів **2.11a-n**, поширені НПЗЗ (аспірин, мефенамінова кислота, диклофенак, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак та інші) та відомі селективні як інгібітори ЦОГ-2 обрано – парекоксиб, люміракоксиб, еторикооксиб та інші. Для оцінки *in silico* були розраховані значення оціночної функції зв'язування ЦОГ-2-сполука та ЦОГ-1-сполука. Ранжування за шкалою Chemgauss 4 дозволило нам вибрати сполуки, які в перспективі можуть бути селективними інгібіторами ЦОГ-2. Програма Make Receptor дозволяє витягувати активні центри (біомішені) ЦОГ-2 і ЦОГ-1 з кристалографічних моделей для молекулярного докінгу.

Перед проведенням молекулярного докінгу за допомогою програми Omega2 були згенеровані можливі R-, S-, цис- та транс-ізомери лігандів та їх конформери. Для молекулярного докінгу згенерованих сполук застосовувалась програма Hybrid, в якій для збільшення ефективності стикування використовується інформація, як кристалографічної моделі білка, так і в пов'язаному з ним ліганді відповідної моделі. В результаті отримані значення скоринг-функції зв'язування (Hybrid Chemgauss4), відповідно до яких були ранжовані всі досліджені сполуки. У таблиці 2.2 представлено величини скоринг-функції зв'язування з активними центрами циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2.

Таблиця 2.2

Ранжування за шкалою Chemgauss4 2,4-диметил-N-(2-арил)фуран-3-карбоксамідів 2.11a-n та еталонних сполук

Сполука	Chemgauss 4 score		Сполука порівняння	Chemgauss 4 score	
	1HT5 (ЦОГ-1)	3MQE (ЦОГ-2)		1HT5 (ЦОГ-1)	3MQE (ЦОГ-2)
2.11a	-9.003030	-10.270514	Aspirin	-7.977182	-8.933105
2.11b	-8.843842	-10.332836	Diclofenac	-8.298965	-10.573636
2.11c	-8.943698	-10.325527	Etoricoxib	0.489733	-9.833312
2.11d	-9.316087	-10.865539	Flurbiprofen	-12.727644	-12.073698
2.11e	-7.995869	-11.244852	Ibuprofen	-12.126113	-10.477378
2.11f	-7.564784	-10.768264	Indomethacin	-8.843241	-11.326180
2.11g	-7.970945	-10.427266	Isoxicam	-7.356161	-9.013797
2.11h	-9.477314	-10.019304	Ketoprofen	-10.003001	-11.834192
2.11i	-7.862546	-10.936769	Ketorolac	-9.982499	-12.177383
2.11j	-9.574938	-10.233967	Lumiracoxib	-10.311695	-12.314234
2.11k	-8.871384	-10.072598	Meloxicam	-6.610479	-9.254274
2.11l	-8.582786	-10.723902	Parecoxib	-8.273745	-11.163197
2.11m	-7.314748	-9.674338			
2.11n	-9.126192	-11.325491			

Отримані результати дозволили нам вибрати сполуки, які можуть бути інгібіторами ЦОГ на рівні ібупрофену для майбутніх (поглиблених) фармакологічних досліджень для подальшої оцінки протизапальної активності. Взаємодія між активним центром ЦОГ-1 і ЦОГ-2 та найбільш активною сполукою **2.11n** порівняно з ібупрофеном (неселективний інгібітор ЦОГ-1 і 2) показана на

рисунку 2.8. Слід зазначити, що результати, передбачені за допомогою докінгу, корелюють з результатами, отриманими в аналізі *in vivo* протизапального ефекту 2,4-диметил-*N*-арил-3-фурамідів. Сполука **2.11n** на основі результатів скринінгу *in vivo* також була прогнозована як найактивніша і у дослідженнях докінгу [134].

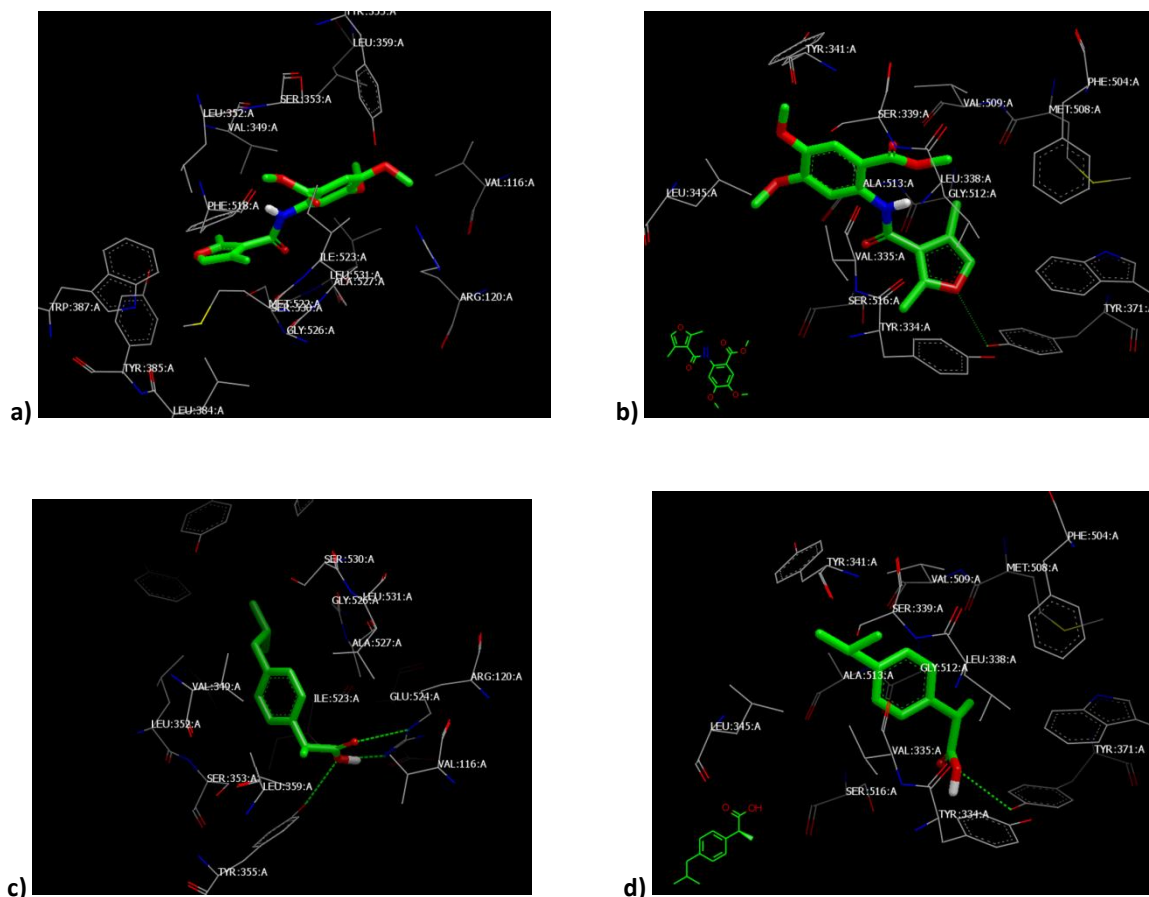


Рис. 2.8. Стикування сполуки **2.11n** до активного центру ЦОГ-1 (а) і ЦОГ-2 (b), порівняно зі стикуванням інгібітора ібупрофену (с і d) до активного центру ЦОГ-1 і ЦОГ-2 відповідно [134].

У таблиці 2.3 об'єктами дослідження є похідні 2,5-диметилфуран-3-карбоксамідів **2.13a-c** і **2.15a-f** та препарати порівняння. Кристалографічні моделі ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (1PGG і 4PH9 відповідно) були отримані з Protein Data Bank [156].

Таблиця 2.3

Ранжування за шкалою Chemgauss 4 2,5-диметилфуран-3-карбоксамідів
2.13а-с і 2.15а-ф та еталонних сполук

Сполука	Chemgauss 4 score		Сполука порівняння	Chemgauss 4 score	
	1PGG (ЦОГ-1)	4PH9 (ЦОГ-2)		1PGG (ЦОГ-1)	4PH9 (ЦОГ-2)
2.13a	-7.524521	-10.729573	Aspirin	-8.055377	-8.950326
2.13b	-10.206500	-10.960499	Diclofenac	-8.471702	-10.132541
2.13c	-8.606261	-11.746645	Etoricoxib	0.866820	-7.237532
2.15a	-10.788911	-12.260530	Isoxicam	-8.652688	-11.823118
2.15b	-6.586852	-10.738570	Ketoprofen	-12.274237	-12.527678
2.15c	-6.418277	-11.572229	Ketorolac	-12.641514	-12.760300
2.15d	-8.486995	-11.564221	Lumiracoxib	-9.720785	-12.322708
2.15e	-10.106500	-10.960499	Meloxicam	-8.498905	-12.353498
2.15f	-10.662773	-12.548939	Parecoxib	-8.727989	-10.550035

Взаємодію сполуки **2.15a** з активним центром ЦОГ-1 і ЦОГ-2 в порівнянні з інгібіторами ЦОГ-1 (флурбiproфен) і ЦОГ-2 (ібупрофен) показано на рисунку 2.9.

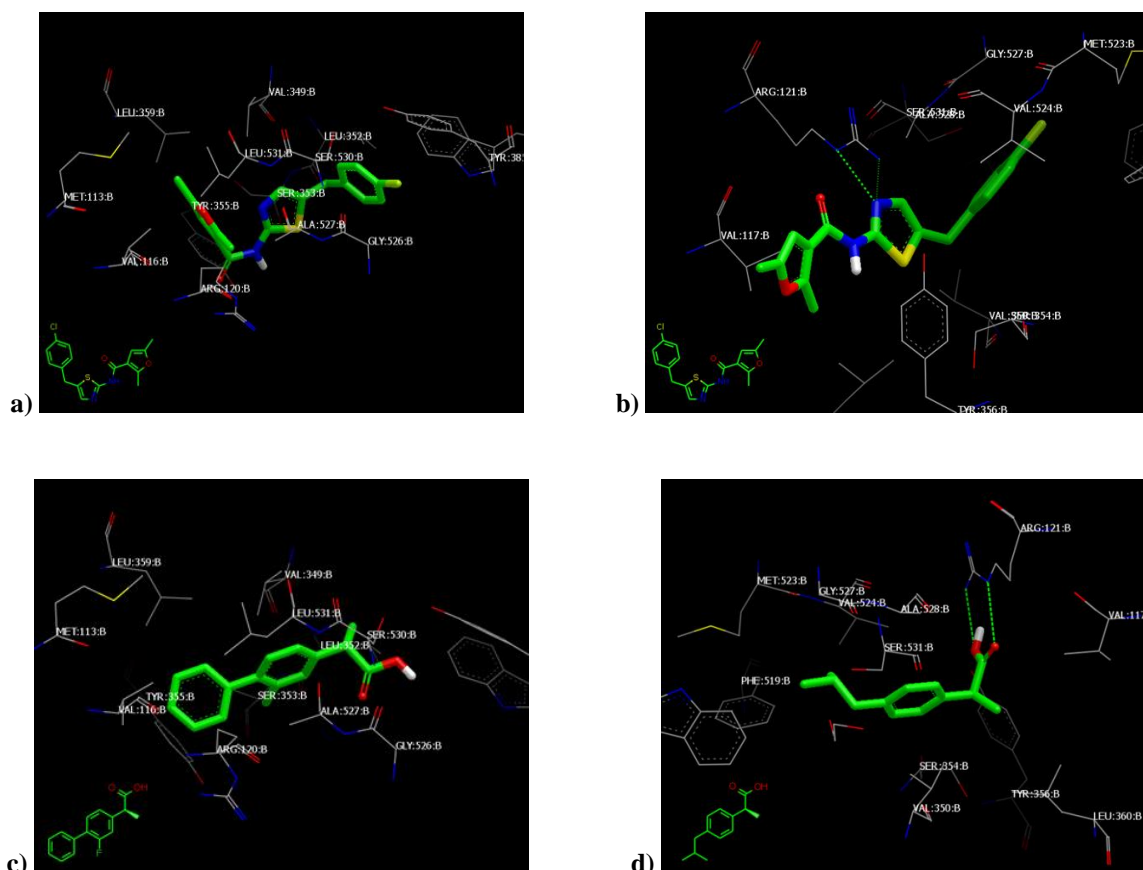


Рис. 2.9. Стикування сполуки **2.15a** до активного центру ЦОГ-1 (а) і ЦОГ-2 (б), порівняно зі стикуванням інгібіторів флурбiproфену (с) та ібупрофену (д) до активного центру ЦОГ-1 і ЦОГ-2 відповідно [142].

Результати докінгу для 2,5-диметилфуран-3-карбоксамідів **2.13a-c** і **2.15a-f** корелюють з результатами, отриманими в аналізі протизапального ефекту *in vivo* [142].

2.1.2 Протипухлинна активність амідів 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот

Онкологічні захворювання є однією з причин смертності у світі. Кількість таких захворювань постійно зростає, у 2020 році рак став причиною приблизно 10 мільйонів смертей у світі, і очікується, що до 2030 року це число зросте приблизно до 13 мільйонів смертей [115, 157]. Незважаючи на прогрес в терапії раку успішне лікування онкологічних захворювань залишається проблемою в 21 столітті, і існує потреба в пошуку новітніх і безпечніших протипухлинних засобів, які мають ширший спектр цитотоксичності для пухлинних клітин.

Для фуранвмісних сполук також притаманна ефективна протипухлинна дія, що робить їх привабливими кандидатами для розробки нових протипухлинних засобів. Вони здатні перешкоджати різноманітним процесам у клітині, які мають вирішальне значення для виживання та проліферації ракових клітин, таким як реплікація ДНК, апоптоз та інтенсифікації клітинного циклу. Крім того, похідні фурану продемонстрували здатність модулювати експресію специфічних генів, які беруть участь у розвитку раку, тим самим пригнічуючи ріст і поширення ракових клітин (див. [1-6] та цитовану в них літературу, а також наведену інформацію у розділах 1.2, 1.3).

З метою пошуку нових біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів, синтезовані похідні **2.15a-g** стали об'єктами скринінгових фармакологічних досліджень протипухлинної активності. Особливістю цих сполук, як уже зазначалось, є наявність в них привілейованого 2-амінотіазольного фрагменту [158-161]. В останні роки цей привілейований скафолд розглядається як багатообіцяючий у дизайні протипухлинних засобів з значною активністю та високим терапевтичним індексом.

Мішенню дії такого типу сполук є полімеризація тубуліну. Вони є ефективними інгібіторами різномантних кіназ (рис. 2.10) [160, 161].

Детально досліджувались структура – біологічна активність для похідних 2-амінотіазолу. Показано, що синтез гібридів на основі 2-амінотіазолу та інших фармакофорних фрагментів є важливим підходом для отримання нових високоактивних протипухлинних агентів [160, 161].

Успішність такої стратегії в пошуку нових біологічно активних речовин протипухлинної дії нами продемонстрована на прикладі сполук 2,5-диметил-*N*-арилфуран-3-карбоксамідів та *N*-[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамідів.

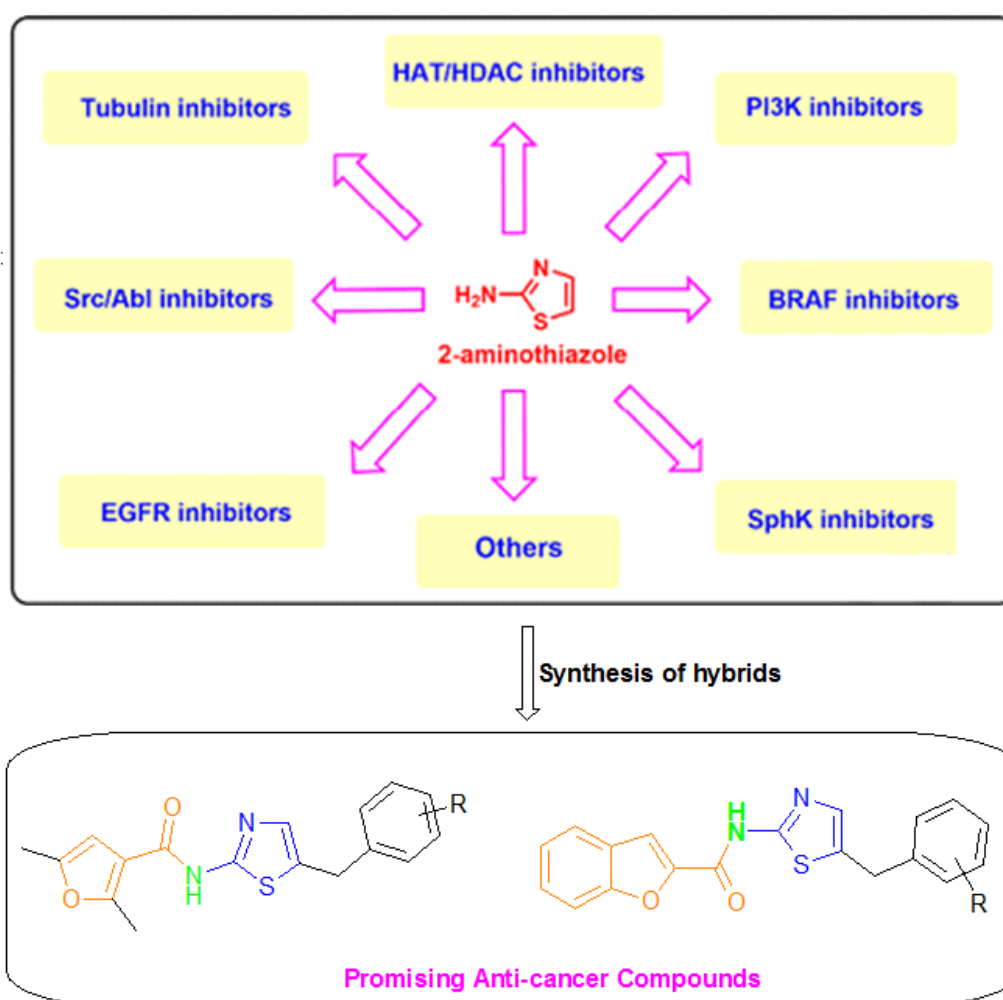


Рис. 2.10. Підхід до планування дизайну комбінаторних бібліотек 2,5-диметил-*N*-арилфуран-3-карбоксамідів та *N*-[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамідів [161].

Протипухлинну активність синтезованих нами сполук **2.15a-g** вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [162] при дії речовини у концентрації 10^{-5} моль/л *in vitro* на 60-ти лініях клітин, що охоплюють практично увесь спектр онкозахворювань людини. Кількісним критерієм активності сполук був розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) у порівнянні з контролем [163-167].

Результати досліджень представлено у таблиці 2.4. Діапазон мітотичної активності (%) показує найнижчий і найвищий ріст, який був виявлений серед різних ліній ракових клітин. Синтезовані сполуки **2.15a-g** виявляють різний рівень активності при скринінгу *in vitro* на досліджуваних клітинних лініях.

Сполуки **2.15e-g** показали високу активність з відсотком росту клітин ліній раку GP = 29.05 – 35.02%, **2.15a-d** – помірну з GP = 60.31 – 67.36%. Сполуки **2.15f, g** були дуже чутливими до ліній клітин MDA-MB-435 (меланома), HL-60(TB) (лейкемія), SNB-75 (рак ЦНС) і сполука **2.15e** – до ліній MDA-MB-435 (меланома), UACC-62 (меланома). У всіх зазначених випадках спостерігався цитотоксичний ефект. Слід також зазначити, що сполуки **2.15a-c** стимулюють ріст клітинної лінії COLO 205 (епітеліальний рак кишківника) зі значенням GP = 113.99 – 115.05% [143, 146].

Таблиця 2.4

**Цитотоксична активність сполук 2.15а-г у концентрації 10^{-5} М щодо 60
ліній ракових клітин**

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутлива клітинна лінія (тип раку) і мітотична активність, GP, %
2.15а	65.63	19.92 – 113.99	KM12 (епітеліальний рак кишківника) 19.92 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) 24.52 UACC-62 (меланома) 24.89
2.15b	63.22	20.37 – 115.05	SF-295 (рак ЦНС) 20.37 KM12 (епітеліальний рак кишківника) 21.59 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) 21.65 SAKI-1 (рак нирки) 26.52 MCF7 (рак молочної залози) 28.62
2.15c	67.36	4.22 – 115.04	MDA-MB-435 (меланома) 4.22 K-562 (лейкемія) 29.51
2.15d	60.31	17.47 – 112.78	KM12 (епітеліальний рак кишківника) 17.47 SF-295 (рак ЦНС) 17.79 UACC-62 (меланома) 20.18 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) 21.75 MCF7 (рак молочної залози) 26.90 SAKI-1 (рак нирки) 27.69
2.15e	29.05	-6.27 – 68.99	MDA-MB-435 (меланома) -6.27 UACC-62 (меланома) -0.02 SR (лейкемія) 1.38 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) 7.63 K-562 (лейкемія) 8.25 MDA-MB-468 (рак молочної залози) 9.96
2.15f	35.02	-9.34 – 70.68	HL-60(ТВ) (лейкемія) -9.34 SNB-75 (рак ЦНС) -8.41 MDA-MB-435 (меланома) -0.62 K-562 (лейкемія) 11.41 HT29 (епітеліальний рак кишківника) 13.61 SR (лейкемія) 14.05
2.15g	35.02	-21.46 – 66.34	MDA-MB-435 (меланома) -21.46 HL-60(ТВ) (лейкемія) -21.31 SNB-75 (рак ЦНС) -4.36 A498 (рак нирки) 8.18 MDA-MB-468 (рак молочної залози) 9.50 HT29 (епітеліальний рак кишківника) 10.83

Згідно з отриманими результатами дослідження цитотоксичної активності сполуку **2.15e** було обрано для розширеного аналізу щодо панелі з приблизно шістдесяти ліній пухлинних клітин у 10-кратному розведенні п'яти концентрацій (100 μM , 10 μM , 1.0 μM , 0.1 μM та 0.01 μM). Для кожної клітинної лінії розраховували параметри доза-відповідь: GI_{50} – молярна концентрація сполуки, яка пригнічує 50% чистого росту клітин; TGI – молярна концентрація сполуки, що призводить до повного інгібування і LC_{50} – молярна концентрація сполук, що призводить до 50% чистої загибелі клітин. Крім того, середні значення (MG-MID) були розраховані для GI_{50} , що показало середній параметр активності для всіх клітинних ліній для досліджуваної сполуки. Для обчислення величини MG-MID нечутливі клітинні лінії були включені з найбільшою протестованою концентрацією.

Найактивніша сполука **2.15e** показала високу інгібуючу активність ($\text{GI}_{50} < 10 \mu\text{M}$) проти 54 з 58 клітинних ліній пухлини людини із середніми значеннями $\text{GI}_{50} = 4.22 \mu\text{M}$, а субпанель раку товстої кишки продемонструвала найвищу чутливість із середнім значенням $\text{GI}_{50} = 2.53 \mu\text{M}$ (табл. 2.5). Найбільш чутливою була лінія T-47D (рак молочної залози, $\text{GI}_{50} = 0.088 \mu\text{M}$). Значення TGI та LC_{50} були вищими за 100 μM , за винятком даних TGI для клітинних ліній недрібноклітинного раку легенів HOP-92 (TGI = 62.5 μM), клітинних ліній раку ЦНС SF-295 (TGI = 40.0 μM) та SNB-75 (TGI = 90.1 μM), лінії клітин меланоми MDA-MB-435 (TGI = 5.10 μM), SK-MEL-5 (TGI = 31.3 μM) і UACC-62 (TGI = 90.1 μM), лінії клітин раку нирки MDA-MB-468 (TGI = 56.8 μM), RXF 393 (TGI = 63.7 μM), а також лінії клітин раку молочної залози MDA-MB-468 (TGI = 8.29 μM).

Таблиця 2.5

Вплив сполуки 2.15e на ріст пухлинних клітинних ліній

Панель раку	Лінія клітин	GI ₅₀ , μM	Панель раку	Лінія клітин	GI ₅₀ , μM	
Лейкемія	CCRF-CEM	5.84	Меланома	LOX IMVI	3.31	
	HL-60(TB)	3.03		MALME-3M	6.12	
	K-562	1.31		M14	2.83	
	MOLT-4	3.18		MDA-MB-435	1.58	
	RPMI-8226	4.97		SK-MEL-2	1.70	
	SR	0.657		SK-MEL-28	6.77	
Недрібноклітинний рак легень	A549/ATCC	1.22		SK-MEL-5	0.398	
	EKVX	4.15		UACC-257	5.01	
	HOP-62	4.63		UACC-62	0.481	
	HOP-92	4.83		Рак яєчників	IGROV1	7.82
	NCI-H226	21.8	OVCAR-3		3.76	
	NCI-H23	3.87	OVCAR-4		1.02	
	NCI-H322M	11.9	OVCAR-5		-	
	NCI-H460	0.432	OVCAR-8		5.75	
NCI-H522	2.64	NCI/ADR-RES	2.21			
COLO 205	4.90	SK-OV-3	12.1			
Епітеліальний рак кишківника	HCC-2998	0.740	Рак нирки	786-0	2.42	
	HCT-116	3.54		A498	2.96	
	HCT-15	0.728		ACHN	-	
	HT29	3.64		CAKI-1	0.798	
	KM12	0.893		RXF 393	4.88	
	SW-620	3.24		SN12C	5.07	
	SF-268	3.73		TK-10	9.80	
Рак ЦНС	SF-295	0.589		UO-31	1.93	
	SF-539	3.85		Рак молочної залози	MCF7	0.659
	SNB-19	9.37			MDA-MB-231/ATCC	1.51
	SNB-75	12.6	HS 578T		12.8	
	U251	3.58	BT-549		3.70	
	Рак простати	PC-3	5.92		T-47D	0.088
DU-145		3.21	MDA-MB-468		1.70	

Для інтерпретації отриманих результатів скринінгу протипухлинної активності нами обчислено індекс селективності (SI) на рівні GI₅₀ сполуки 2.15e, що дорівнює відношенню середнього значення показника активності MG-MID (μM) для усіх ліній клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду ракового захворювання. Величина індексу SI в межах 3 – 6

відноситься до помірної вибірковості. Значення $SI > 6$ свідчить про високу селективність до відповідної клітинної лінії. Сполуки, які не відповідають жодному з критеріїв, вважаються неселективними [167]. У цьому контексті активна сполука **2.15e** не демонструє селективності щодо всіх перевірених клітинних ліній (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

**Селективність дії найбільш активної сполуки 2.15e
на окремі види ракових захворювань за рівнями GI_{50} (C, μM)**

Сполука	Параметри	Субпанель пухлинних клітинних ліній								
		L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC
2.15e	GI_{50}	3.17	6.16	2.53	5.62	3.13	5.44	3.98	4.57	3.41
	SI	1.33	0.69	1.67	0.75	1.35	0.78	1.06	0.92	1.24

L – лейкемія, NSCLCC – недрібноклітинний рак легень, CoIC – епітеліальний рак кишківника, CNSC – рак ЦНС, M – меланома, OV – рак яєчників, RC – рак нирки, PC – рак простати, BC – рак молочної залози.

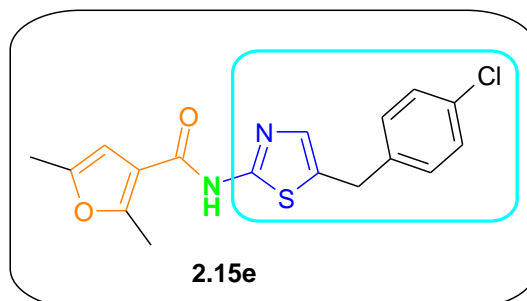
Дані, наведені у таблиці 2.7, демонструють, що досліджувана сполука **2.15e** є ефективною щодо всіх клітинних ліній. Також у таблиці 2.7 показано результати дослідження протипухлинної активності сполуки **2.15e** у порівнянні з відомими лікарськими засобами – 5-фторурацилом (5-FU) і цисплатином, а також природньою речовиною протипухлинної дії – куркуміном. Значення MG-MID (μM) для **2.15e** менше, ніж для сполук порівняння при аналогічному тестуванні.

Таблиця 2.7

Середня інгібуюча концентрація росту (GI_{50} , μM) сполуки 2.15e у порівнянні з 5-FU, цисплатином і куркуміном

Сполука	Субпанель пухлинних клітинних ліній									
	L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC	MG-MID
2.15e	3.17	6.16	2.53	5.62	3.13	5.44	3.98	4.57	3.41	4.22
5-FU	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Cisplatin	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Curcumin	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41

Цікавим є той факт, що 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід **2.15e** проявляє одночасно як високу протипухлинну, так і протизапальну активності (рис. 2.11), що може бути використано для поліфармакологічного та мультитаргентного підходів drug design.



Протизапальна активність

Показник пригнічення запальної реакції **45.9%**
Активність відносно ібупрофену **114.2%**

Протипухлинна активність

T-47D (Рак молочної залози) $GI_{50} = 0.088 \mu\text{M}$
SK-MEL-5 (Меланома) $GI_{50} = 0.398 \mu\text{M}$
NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) $GI_{50} = 0.432 \mu\text{M}$
UACC-62 (Меланома) $GI_{50} = 0.481 \mu\text{M}$

MG-MID 4.22 μM
5-FU 52.5 μM
Cisplatin 9.48 μM
Curcumin 7.41 μM

Рис. 2.11. Поліфармакологічні властивості 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксаміду **2.15e**.

У вищезгаданій сполуці **2.15e** поєднуються привілейований каркас [16] і 2-амінотіазольний фрагмент, який також вважається привілейованою структурою в медичній хімії, і наш фурамідний фрагмент, що підтверджує вибрану нами стратегію в пошуку нових біологічно активних речовин, які можуть в перспективі бути лікарськими засобами.

2.2 Синтез та протипухлинна активність бензофуран-2-карбоксамідів

Продовжуючи наші дослідження, ми здійснили синтез та провели скринінг протипухлинної активності серед похідних бензофуран-2-карбоксаміду. Як уже зазначалось у розділі 1.1, нафталіновий і фурановий конденсовані цикли є біоізостерними. Згідно з багатьма роботами для них характерний широкий спектр

біологічної активності, зокрема протиракової, інформація про яку узагальнена в огляді *Makar S. et al.* [168]. Проте, як було встановлено, сполуки нафталінового ряду можуть проявляти як протипухлинні, так і канцерогенні властивості. У зв'язку з цим більш перспективним є пошук нових протипухлинних препаратів серед біоізомерних сполук бензофуранового ряду.

Цільові бензофуран-2-карбоксаміди **2.27a-e**, **2.28**, **2.29**, **2.30**, **2.31** та **2.32a-d** [169, 170, 146] синтезовано з хлорангідридів комерційно доступних бензофуран-2-карбонових кислот **2.21a, b** і ариламинів **2.10**, аміну Гевальда **2.22**, 6-амінокумарину **2.23**, 2-амінотіазолу **2.24**, 2-амінобензотіазолу **2.25** і 2-аміно-5-арилметилтіазолів **2.26a-d**. Реакцію ацилювання проводили у сухому діоксані при кімнатній температурі в присутності триетиламіну (рис. 2.12).

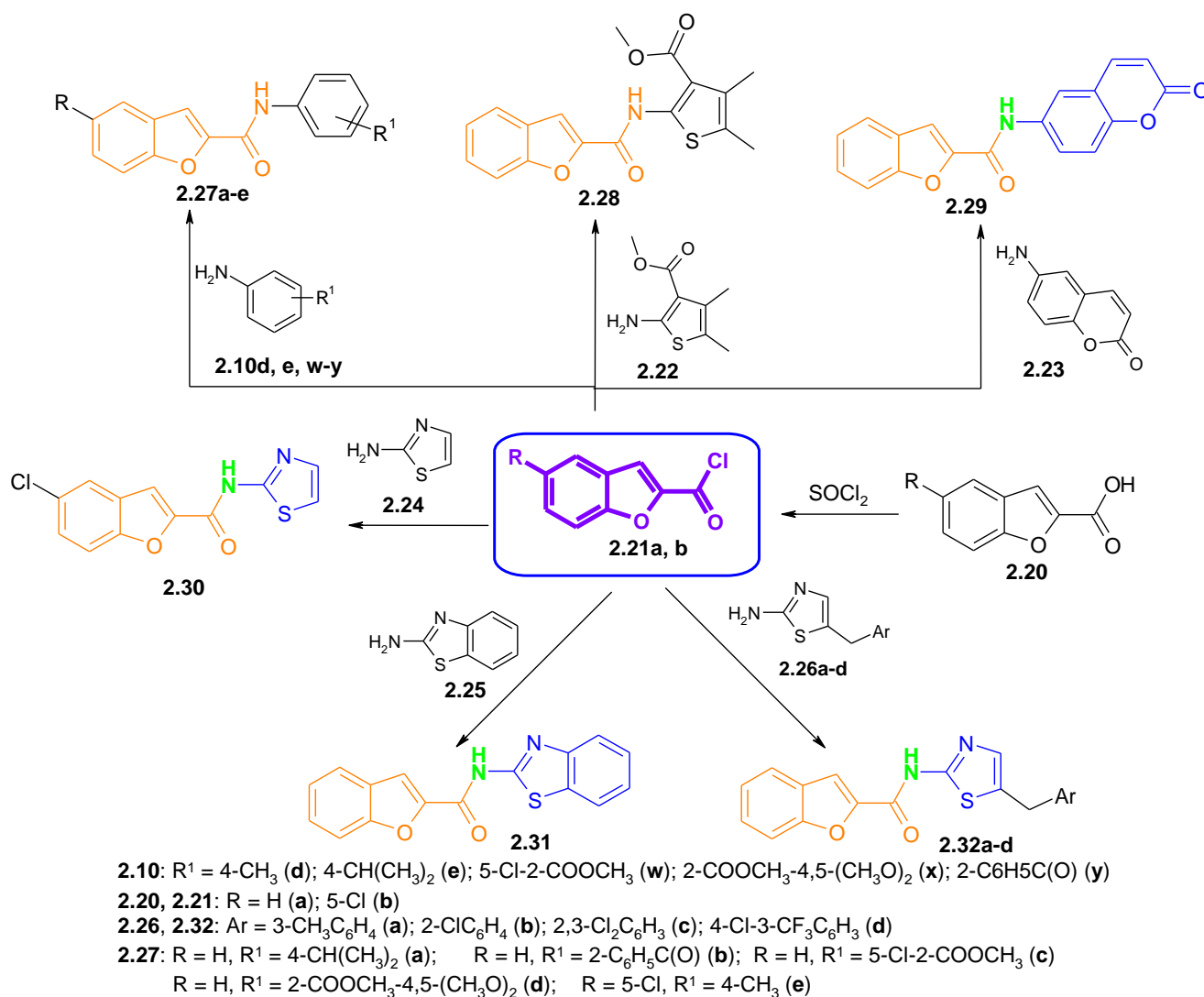


Рис. 2.12. Синтез 2-бензофуранкарбоксамідів.

У спектрах (рис. 2.13, 2.14) отриманих цільових бензофуранкарбоксамідів спостерігаються сигнали усіх протонів у областях, що чітко відповідають будові сполук.

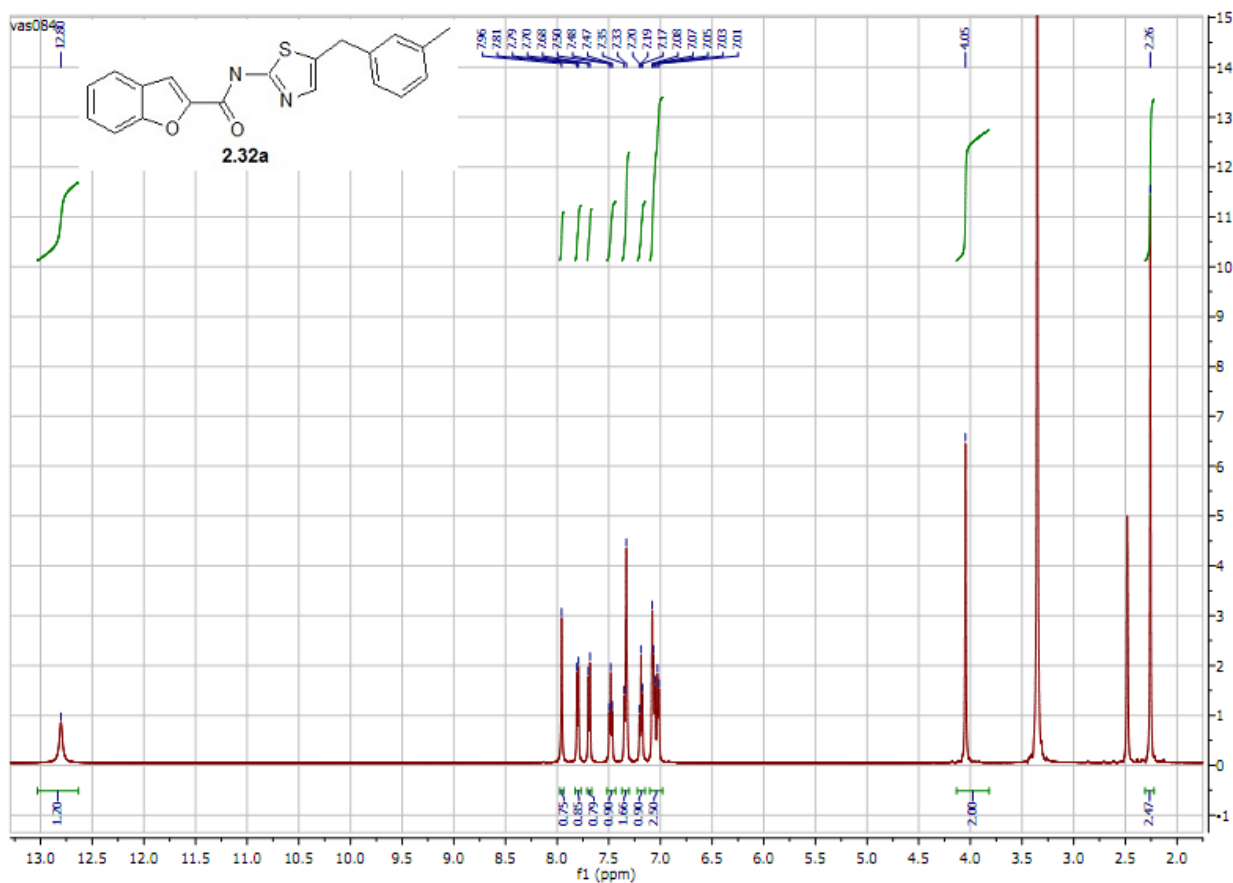


Рис. 2.13. ^1H ЯМР спектр *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.32a**

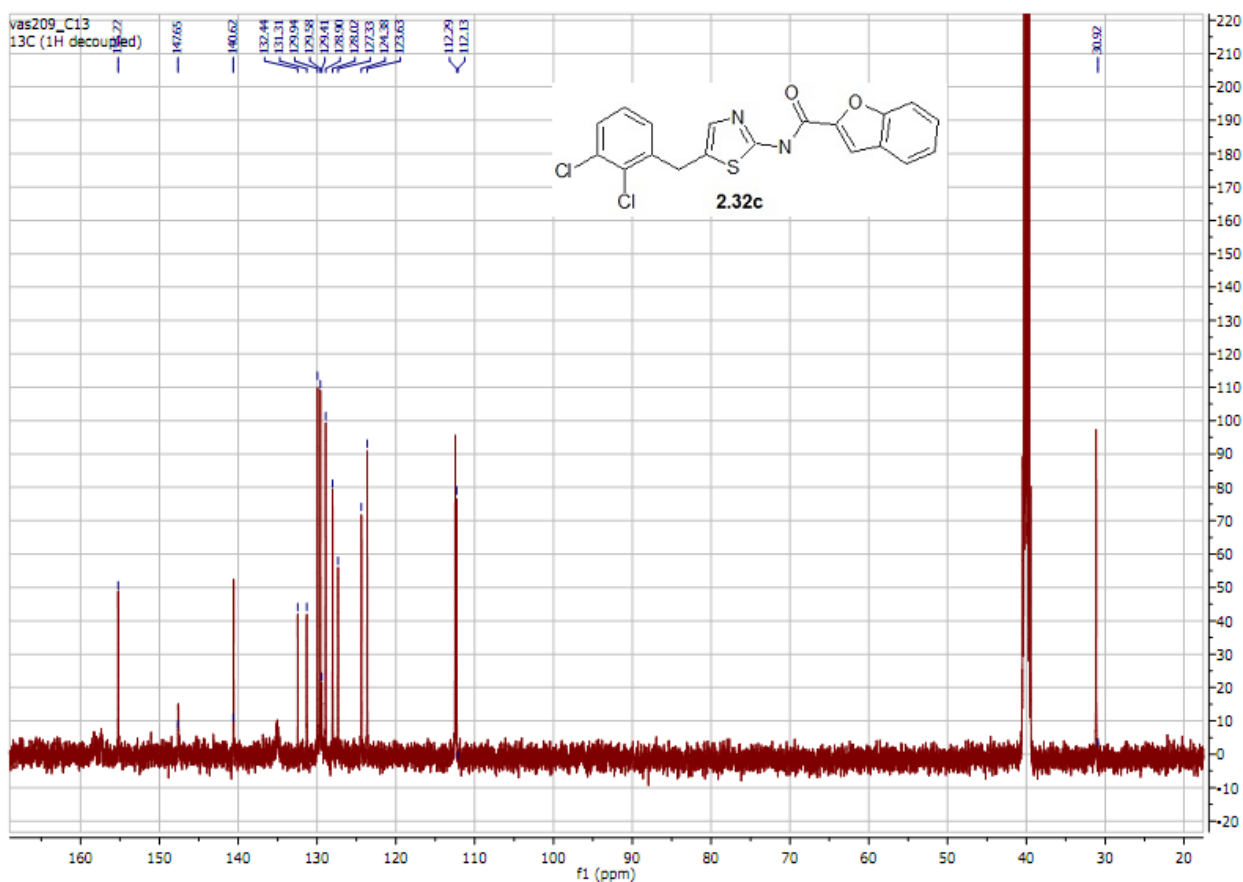


Рис. 2.14. ^{13}C ЯМР спектр *N*-[5-(2,3-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.32c**

На рис. 2.15 представлено одержання [3-(2-оксо-пропіл)-[1,2,4]тіадіазол-5-іл]аміду бензофуран-2-карбонової кислоти **2.36**. Ацилізотіоціанати **2.33**, утворені *in situ* з хлорангідридів **2.21** та тіоціанату калію, прореагували з 5-метил-1,2-оксазол-3-аміном **2.34**. Очікувані продукти цієї реакції, *N*-ацилтіосечовини, не були виділені, оскільки вони зазнали рециклізації, що включає розкриття 1,2-оксазольного кільця та закриття 1,2,4-тіадіазольного кільця з кінцевим утворенням

N-[3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.36** [169]. Це підтверджується даними ^1H ЯМР спектроскопії. Зокрема, у спектрі цієї сполуки (рис. 2.16) наявні сигнали метильної групи при 2.17 м.ч. та метиленової групи при 4.01 м.ч. Сигнал амідної групи спостерігається при 13.79 м.ч.

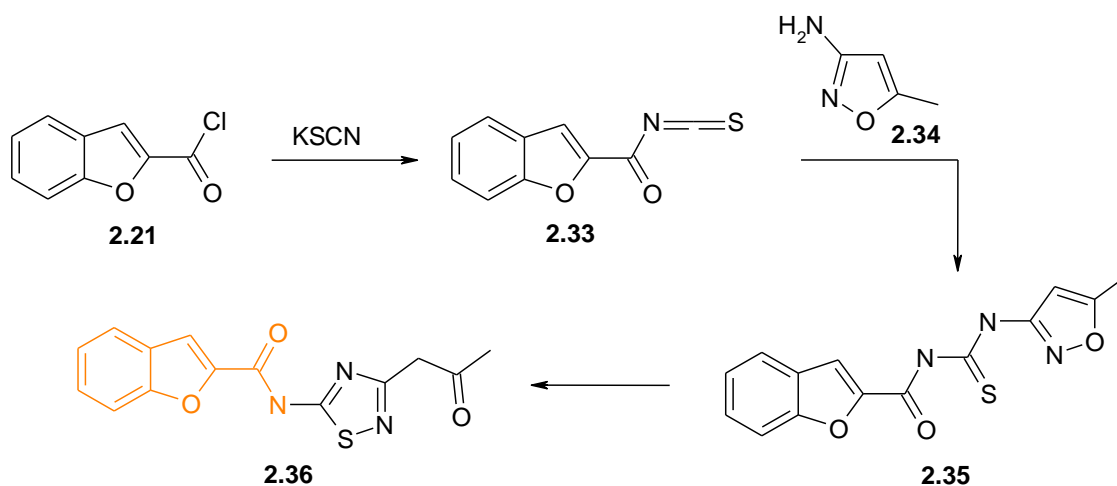


Рис. 2.15. Синтез *N*-[3-(2-оксипропіл)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.36**.

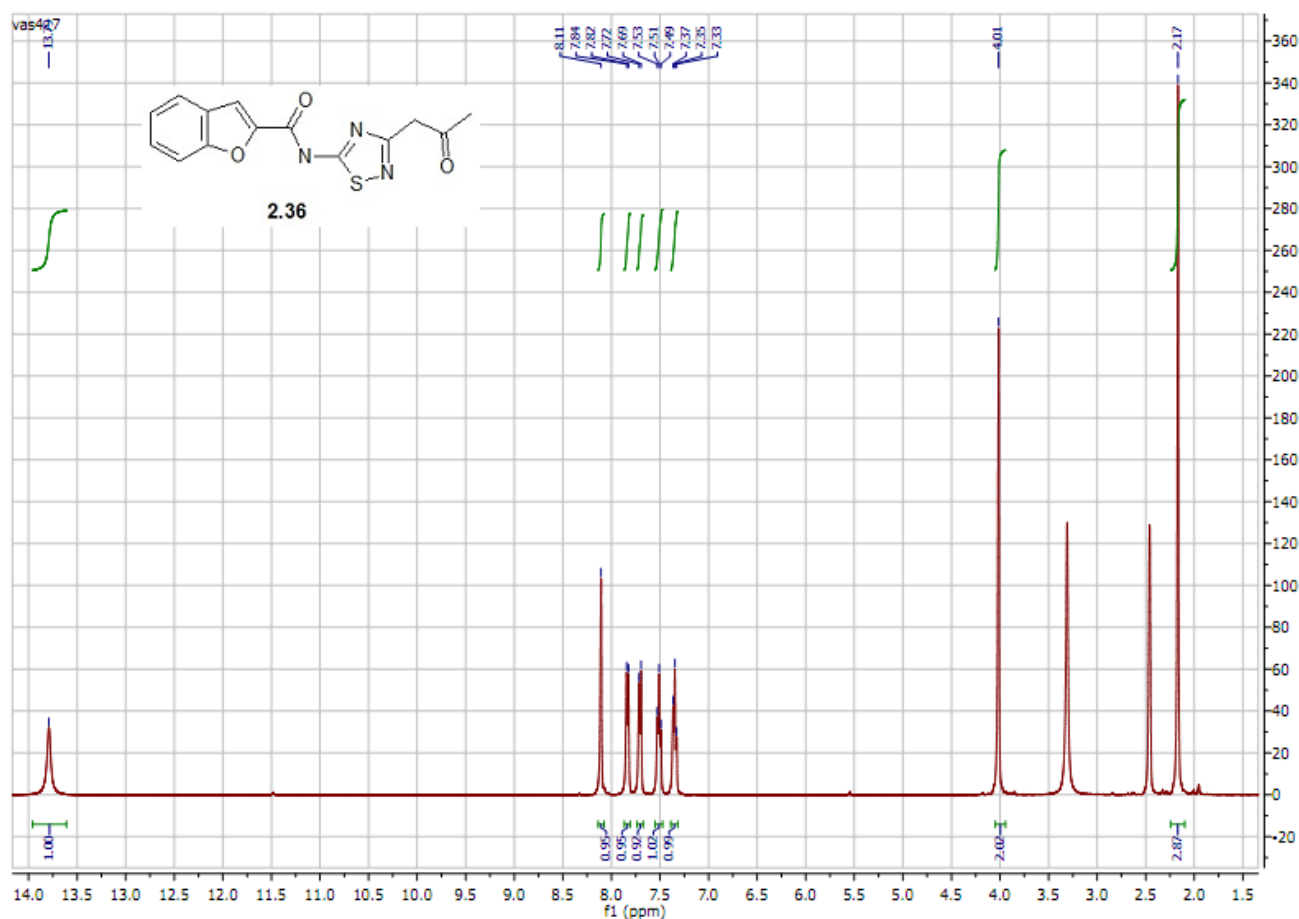


Рис. 2.16 ^1H ЯМР спектр *N*-[3-(2-оксипропіл)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.36**

Результати протипухлинного скринінгу *in vitro* на досліджуваних клітинних лініях раку для сполуки **2.32a** представлено як відсоток росту (GP, %) і продемонстровано на рисунку 2.17.

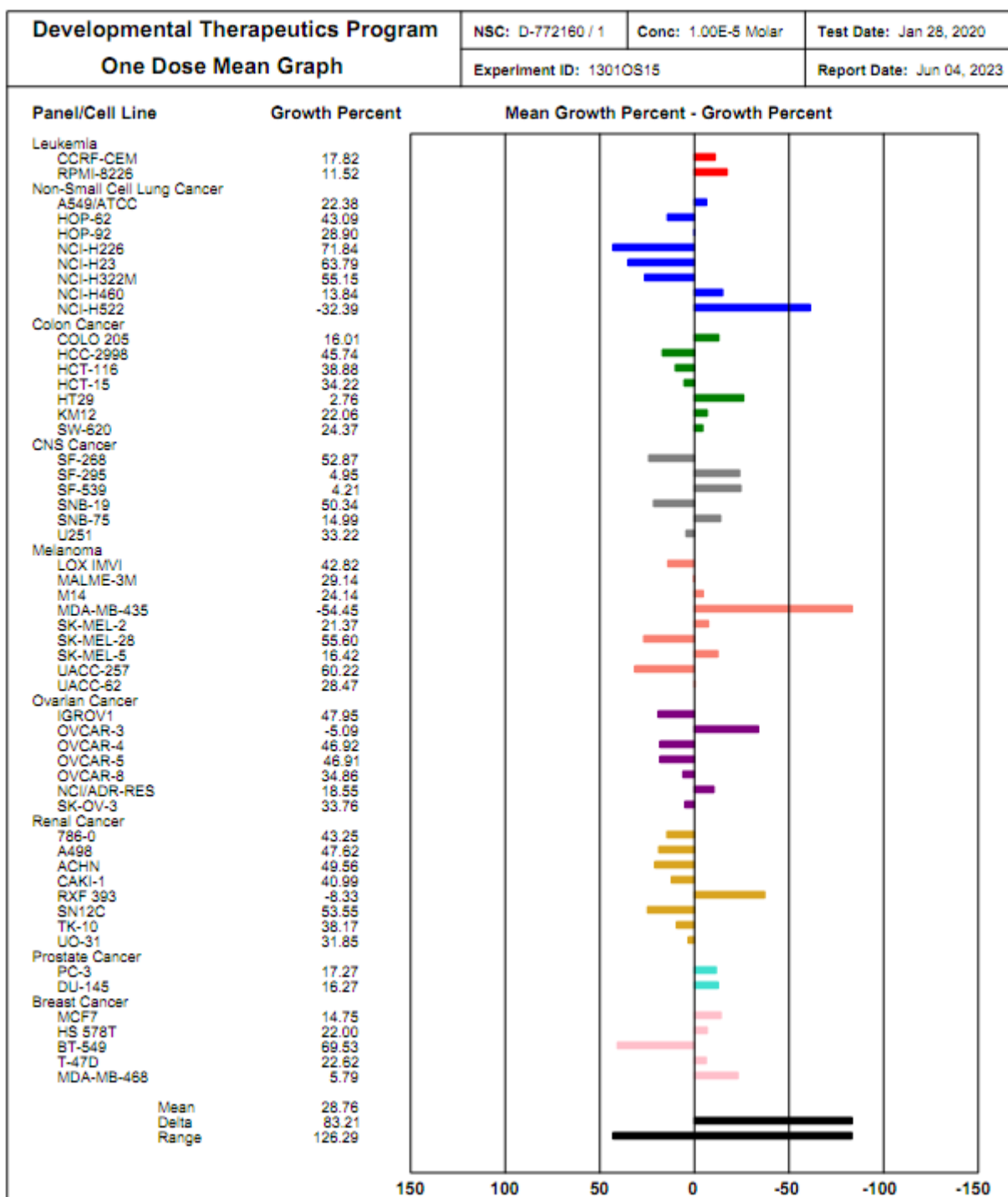


Рис. 2.17. Протокол дослідження протипухлинної активності *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.32a**

Згідно з даними дослідження (табл. 2.8) синтезовані сполуки виявляють різний рівень активності [169, 170, 146]. Сполуки **2.27a**, **2.28**, **2.32b** показали помірну активність з відсотком росту GP = 79.40 – 89.84%, а **2.32a**, **c**, **d** високу активність з середньою мітотичною активністю GP = -4.31 – 44.38%. До найбільш активної сполуки **2.32c** виявилися дуже чутливі клітинні лінії раку нирки ТК-10 (GP = -74.59%), АСНН (GP = -60.23%) і 786-0 (GP = -56.06%), раку яєчників OVCAR-3 (GP = -60.14%), епітеліального раку кишківника НСТ-116 (GP = -60.26%) і НТ29 (GP = -54.29%), у всіх зазначених випадках це вказує на високий цитотоксичний ефект.

Таблиця 2.8

**Цитотоксична активність 2-бензофуранкарбоксамідів
у концентрації 10^{-5} М щодо ліній ракових клітин**

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутлива клітинна лінія (тип раку) і мітотична активність, GP, %
1	2	3	4
2.27a	85.61	56.95 – 110.16	САКІ-1 (рак нирки) 56.95 НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) 57.53 SF-295 (рак ЦНС) 63.71
2.27b	77.40	17.09 – 108.35	SNB-75 (рак ЦНС) 17.09 OVCAR-4 (рак яєчників) 27.58 HS 578T (рак молочної залози) 28.88
2.27c	89.84	56.02 – 110.81	САКІ-1 (рак нирки) 56.02 UO-31 (рак нирки) 56.16 НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) 60.93
2.27d	83.30	51.53 – 104.89	НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) 51.53 MCF7 (рак молочної залози) 59.06 OVCAR-8 (рак яєчників) 61.95
2.27e	100.39	80.85 – 122.53	НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) 80.85
2.28	60.31	17.47 – 112.78	UO-31 (рак нирки) 63.22 НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) 68.80
2.29	91.38	65.20 – 126.53	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) 65.20 UO-31 (рак нирки) 74.91
2.30	97.73	69.54 – 133.30	НСТ-116 (епітеліальний рак кишківника) 69.54
2.31	102.14	79.49 – 120.17	НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) 79.49 CCRF-CEM (лейкемія) 80.88

Продовження таблиці 2.8

1	2	3	4
2.32a	28.76	-54.45 – 71.84	MDA-MB-435 (меланома) -54.45 NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) -32.39 RXF 393 (рак нирки) -8.33 OVCAR-3 (рак яєчників) -5.09 SF-295 (рак ЦНС) 4.95 SF-539 (рак ЦНС) 4.21
2.32b	81.21	14.65 – 105.61	SR (лейкемія) 14.65 MDA-MB-435 (меланома) 31.21 T-47D (рак молочної залози) 33.04 MCF7 (рак молочної залози) 33.60
2.32c	-4.31	-74.59 – 44.93	TK-10 (рак нирки) -74.59 OVCAR-3 Ovarian Cancer -60.14 ACHN (рак нирки) -60.23 HCT-116 (епітеліальний рак кишківника) -60.26 786-0 (рак нирки) -56.06 HT29 (епітеліальний рак кишківника) -54.29
2.32d	44.38	-42.84 – 79.81	SK-MEL-5 (меланома) -42.84 UACC-62 (меланома) 7.33 KM12 (епітеліальний рак кишківника) 9.26 HCC-2998 (епітеліальний рак кишківника) 11.92

За результатами дослідження було відібрано сполуки **2.32a, c, d** для розширеного скринінгу на клітинних лініях у 10-кратних розведеннях п'яти концентрацій (таблиця 2.9). Для розрахунку MG-MID нечутливі клітинні лінії було включено з найвищою протестованою концентрацією. Сполука **2.32a** показала високу інгібуючу активність ($GI_{50} < 10 \mu\text{M}$) щодо всіх 58 ліній пухлинних клітин людини зі значеннями MG-MID GI_{50} $2.03 \mu\text{M}$ (рис. 2.18).

Сполука **2.32c** продемонструвала активність щодо 56 з 58 ліній (MG-MID = $3.26 \mu\text{M}$) і **2.32d** проти 53 з 58 (MG-MID = $3.26 \mu\text{M}$) клітинних ліній пухлин людини. Субпанель епітеліального раку кишківника продемонструвала найвищу чутливість до сполук **2.32a** та **2.32c** із середнім значенням GI_{50} $0.87 \mu\text{M}$ та $0.84 \mu\text{M}$ відповідно. Найбільш чутливою була лінія T-47D (рак молочної залози, GI_{50} = $0.088 \mu\text{M}$).

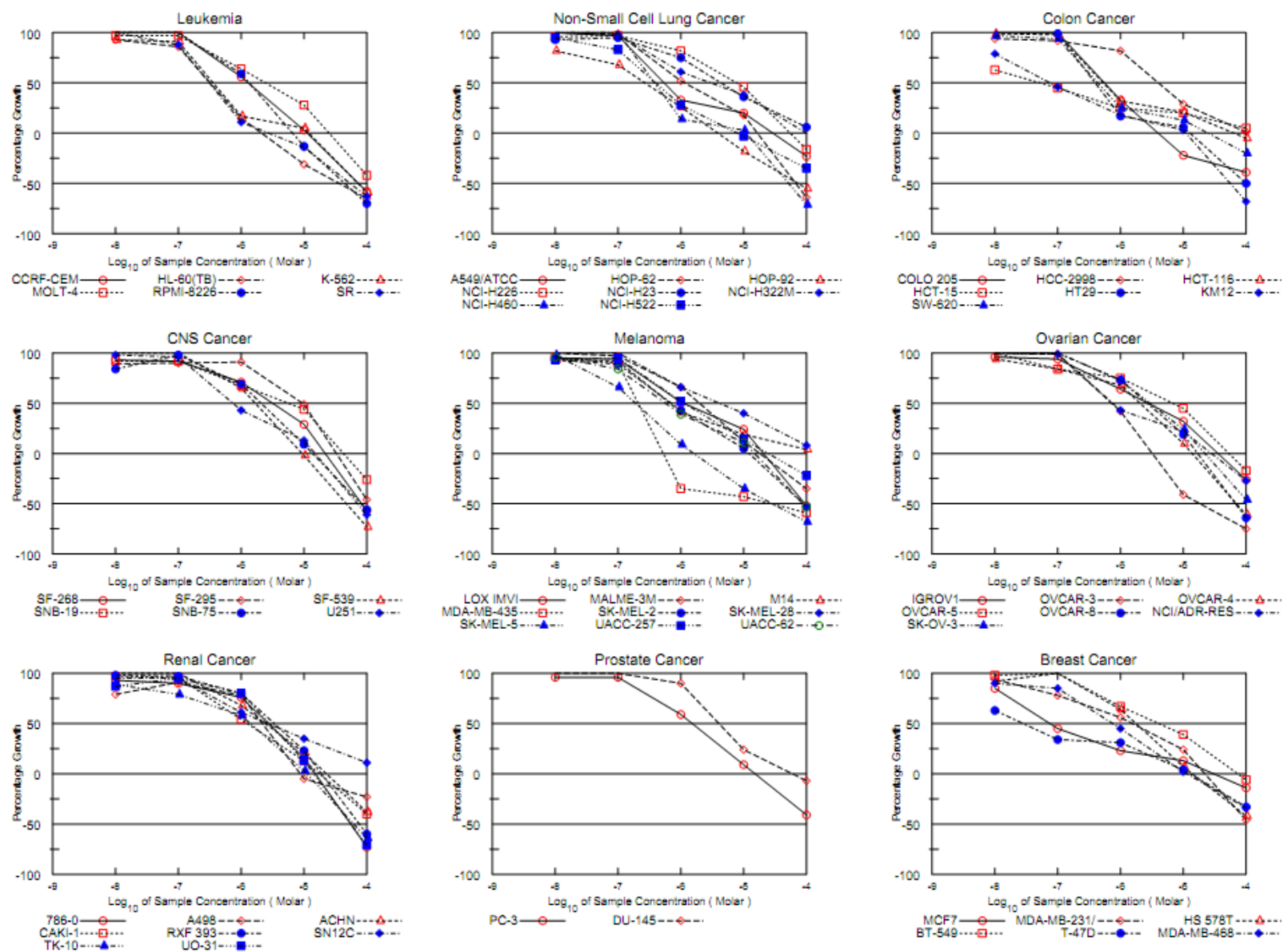


Рис. 2.18. Цитотоксичний вплив *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.32a** на лінії ракових клітин

Таблиця 2.9

Вплив сполук 2.32а, с, d на ріст пухлинних клітинних ліній

Панель/ лінія клітин	2.32а		2.32с		2.32d	
	Інгібуюча концентрація, μМ					
	GI ₅₀	TGI	GI ₅₀	TGI	GI ₅₀	TGI
1	2	3	4	5	6	7
Лейкемія						
CCRF-CEM	1.32	11.4	11.9	37.5	2.42	> 100
HL-60 (TB)	0.318	2.09	0.666	> 100	> 100	> 100
K-562	0.357	11.8	0.427	> 100	0.963	> 100
MOLT-4	2.42	25.2	63.0	> 100	> 100	> 100
RPMI-8226	1.34	6.61	8.54	> 100	28.6	> 100
SR	0.309	2.68	0.368	> 100	15.4	> 100
Недрібноклітинний рак легень						
A549/ATC C	0.541	28.9	1.27	9.38	0.738	> 100
EKVX	-	-	3.12	> 100	4.20	> 100
HOP-62	1.16	16.7	1.30	4.16	6.13	27.5
HOP-92	0.268	3.98	-	-	1.77	5.57
NCI-H226	7.76	55.0	3.15	56.9	6.93	74.3
NCI-H23	4.35	> 100	2.43	25.5	9.29	> 100
NCI-H322M	2.99	94.7	1.74	34.5	9.86	> 100
NCI-H460	0.388	11.0	1.33	5.11	0.570	70.1
NCI-H522	0.401	8.15	0.420	7.01	5.13	38.4
Рак ЦНС						
SF-268	3.12	21.6	2.73	34.9	2.95	34.5
SF-295	9.53	32.9	0.756	3.54	0.527	11.7
SF-539	1.68	9.33	2.07	6.90	-	-
SNB-19	5.60	42.4	2.17	25.0	4.54	27.3
SNB-75	2.11	13.9	1.60	3.57	2.07	5.02
U251	0.739	14.9	1.08	3.53	3.29	18.5
Епітеліальний рак кишківника						
COLO 205	0.573	4.04	2.28	> 100	8.87	> 100
HCC-2998	4.05	> 100	0.925	9.43	0.142	> 100
HCT-116	0.530	62.4	1.13	3.23	2.47	> 100
HCT-15	0.0522	> 100	0.0547	> 100	0.0667	> 100
HT29	0.394	13.0	0.501	4.07	11.9	> 100
KM12	0.0749	11.0	0.0855	3.47	0.0364	> 100
SW-620	0.440	24.6	0.920	> 100	6.54	> 100
Меланома						
LOX IMVI	1.11	20.6	1.99	> 100	2.12	> 100

Продовження таблиці 2.9

1	2	3	4	5	6	7
MALME-3M	1.99	18.3	1.42	25.5	3.81	> 100
M14	0.667	> 100	0.858	> 100	1.04	> 100
MDA-MB-435	0.208	0.525	0.245	0.771	0.527	> 100
SK-MEL-2	0.704	12.1	0.138	3.02	3.16	33.1
SK-MEL-28	4.07	> 100	2.69	> 100	16.5	> 100
SK-MEL-5	0.190	1.61	0.339	3.47	2.64	8.36
UACC-257	1.15	24.3	5.79	> 100	9.77	> 100
UACC-62	0.565	14.9	0.139	4.60	-	-
Рак яєчників						
IGROV1	2.75	35.8	1.96	21.2	7.54	> 100
OVCAR-3	0.715	3.18	1.30	3.04	2.72	10.1
OVCAR-4	2.03	13.9	0.0396	> 100	8.39	> 100
OVCAR-5	6.95	52.9	-	-	-	-
OVCAR-8	2.69	17.0	2.61	> 100	3.49	55.1
NCI/ADR-RES	0.760	27.7	0.673	> 100	8.48	> 100
SK-OV-3	2.88	21.9	1.63	4.17	5.16	22.2
Рак простати						
PC-3	1.53	15.4	2.45	18.4	2.88	51.8
DU-145	4.03	59.9	4.67	> 100	8.45	> 100
Рак нирки						
786-0	2.72	15.0	1.66	3.65	2.56	11.2
A498	2.19	8.72	1.40	4.71	2.59	9.07
ACHN	2.44	22.6	-	-	1.01	14.0
CAKI-1	1.24	17.5	1.38	20.4	0.372	50.9
RXF 393	3.32	18.9	1.96	8.90	5.47	25.4
SN12C	2.57	> 100	3.64	> 100	22.2	> 100
TK-10	1.39	11.2	1.63	4.59	3.72	19.3
UO-31	2.78	14.2	2.44	9.54	0.534	65.0
Рак молочної залози						
MCF7	0.0767	29.2	0.0651	> 100	1.69	> 100
MDA-MB-231/ATCC	1.55	22.0	0.573	5.73	2.80	> 100
HS 578T	1.76	13.9	2.00	8.29	3.79	33.3
BT-549	4.00	74.3	10.6	66.7	18.4	> 100
T-47D	0.0282	13.1	0.0255	21.0	-	-
MDA-MB-468	0.769	11.0	0.591	6.34	3.36	20.7

У таблиці 2.10 показано розрахований індекс селективності SI найбільш активних сполук **2.32a, c, d** за рівнями GI₅₀ та TGI. Активні сполуки **2.32c** і **2.32d** виявляють помірну селективність щодо клітинних ліній епітеліального раку кишківника та ЦНС (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Селективність дії найбільш активних сполук 2.32a, c, d на окремі види ракових захворювань за рівнями GI₅₀ та TGI (C, μM)

Сполука	Параметр	Субпанель пухлинних клітинних ліній								
		L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC
2.32a	GI ₅₀	1.01	2.23	0.87	3.80	1.18	2.68	2.33	2.78	1.36
	SI*	2.01	0.91	2.33	0.53	1.72	0.76	0.87	0.73	1.49
	TGI	9.96	39.80	45.01	22.51	32.48	24.63	26.02	37.65	27.25
	SI**	2.96	0.74	0.65	1.31	0.91	1.20	1.13	0.78	1.08
2.32c	GI ₅₀	14.15	1.85	0.84	1.73	1.51	1.37	2.06	3.56	2.31
	SI*	0.23	1.76	3.88	1.88	2.16	2.38	1.58	0.92	1.41
	TGI	89.58	30.32	45.74	12.91	48.60	54.74	21.68	59.20	34.68
	SI**	0.49	1.46	0.97	3.42	0.91	0.81	2.04	0.75	1.27
2.32d	GI ₅₀	41.23	4.96	4.29	2.68	4.95	5.96	4.81	5.67	6.01
	SI*	0.22	1.80	2.09	3.34	1.81	1.50	1.86	1.58	1.49
	TGI	100.00	68.43	100.00	19.40	80.18	64.57	36.86	75.90	70.80
	SI**	0.68	1.00	0.68	3.52	0.85	1.06	1.86	0.90	0.97

L – лейкемія, NSCLCC – недрібноклітинний рак легень, CoIC – епітеліальний рак кишківника, CNSC – рак ЦНС, M – меланома, OV – рак яєчників, RC – рак нирки, PC – рак простати, BC – рак молочної залози.

* Індекс селективності на рівні GI₅₀. ** Індекс селективності на рівні TGI

Тестовані сполуки **2.32a, c, d** є ефективними щодо усіх клітинних ліній. Величини MG-MID (μM) для **2.32a, c, d** менші, ніж для 5-фторурацилу, куркуміну та цисплатину, досліджених в аналогічних умовах (табл. 2.11).

**Середня інгібуюча концентрація (GI₅₀, μM) сполук 2.32a, c, d
у порівнянні з 5-FU, цисплатином і куркуміном**

Сполука	Субпанель пухлинних клітинних ліній									
	L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC	MG-MID
2.32a	1.01	2.23	0.87	3.80	1.18	2.68	2.33	2.78	1.36	2.03
2.32c	14.15	1.85	0.84	1.73	1.51	1.37	2.06	3.56	2.31	3.26
2.32d	41.23	4.96	4.29	2.68	4.95	5.96	4.81	5.67	6.01	8.95
5-FU	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Cisplatin	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Curcumin	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41

Як уже зазначалося у літературному огляді [102, 171], зафіксовано значний протипухлинний ефект *N*-(5-(2-бромобензил)тіазол-2-іл)бензофуран-2-карбоксаміду (**HS-113**) на клітинний ріст, апоптоз і ангіогенез в клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини. Отримані нами результати підтвердили значний потенціал похідних *N*-(5-(*R*-бензил)тіазол-2-іл)бензофуран-2-карбоксамідів як перспективних протипухлинних засобів. Найактивнішим виявився *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.32a** зі значенням MG-MID = 2.03 мкМ (рис. 2.19). Висока загальна чутливість спостерігалась у ліній лейкемії та епітеліального раку кишківника (табл. 2.11).

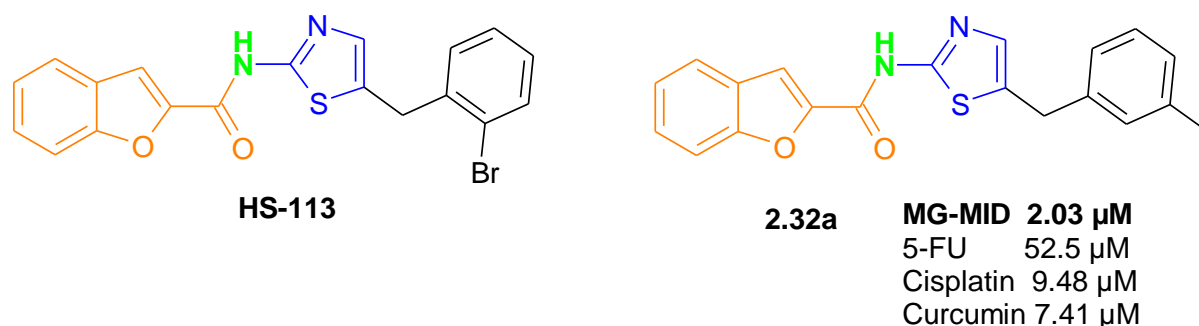


Рис. 2.19. *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.32a** як сполука-лідер протипухлинної активності.

2.3 Синтез та біологічна активність амідів та деяких тіоамідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот

5-Арилфурильні фрагменти (рис. 2.20) – біоізостерні до дифенільного. Серед похідних як дифенілу, так і арилфурану відома велика кількість біологічно активних речовин, значна кількість з яких зараз застосовуються як лікарські засоби. Маючи на увазі вищенаведені факти, нами здійснено цілеспрямований синтез сполук загальних формул **B** (похідні **2.46**, **2.47**, **2.49a-k**) та **C** (похідні **2.51a-k**) (рис. 2.20) та вивчено їх протимікробну активність. Про перспективи таких досліджень у цьому напрямку свідчать оглядові роботи [1-6, 172] та праці, цитовані в них.

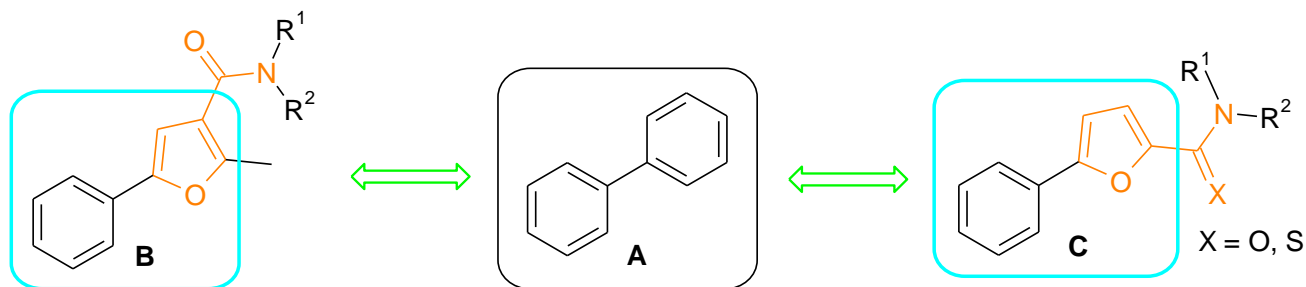
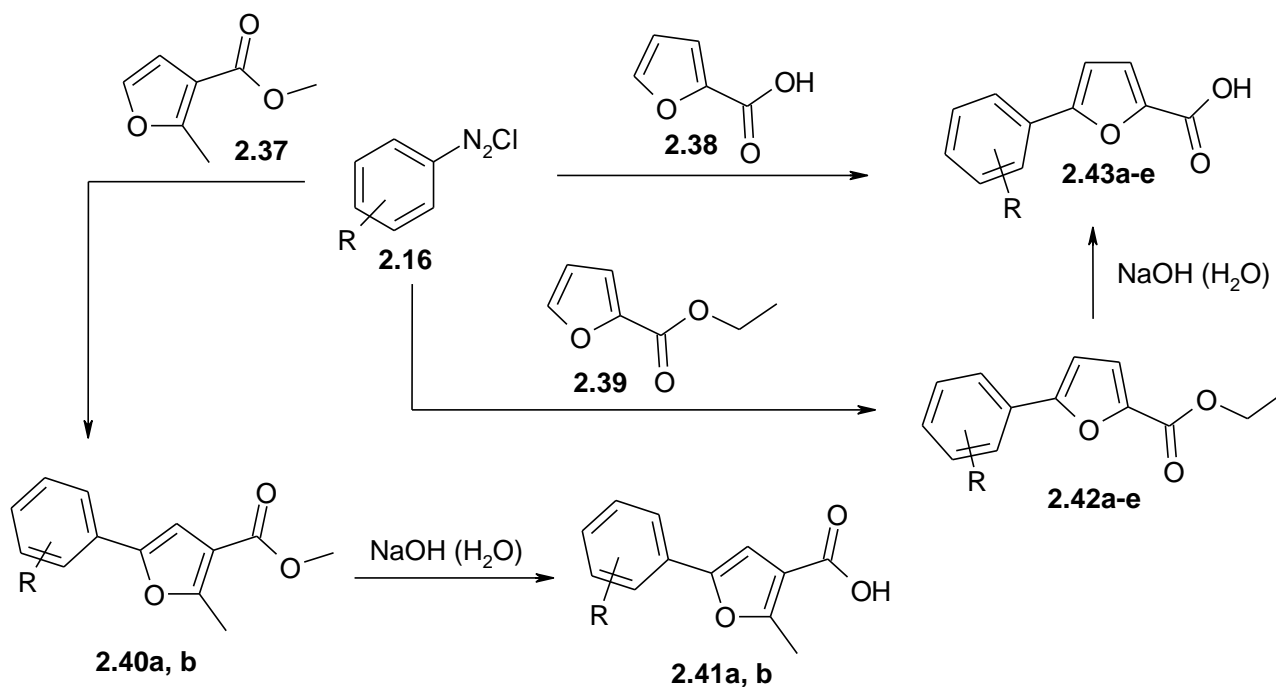


Рис. 2.20. Біоізостеризм дифенільного фрагменту з арилфурильним.

Синтетичний метод для конструювання 5-арилфурильного фрагменту, який ми використали для отримання вихідних кислот **2.41a, b** та **2.43a-e** (рис. 2.21), базувався на реакції арилювання відповідних похідних 5-незаміщених карбонових кислот за методами, описаними в [147, 173, 174].



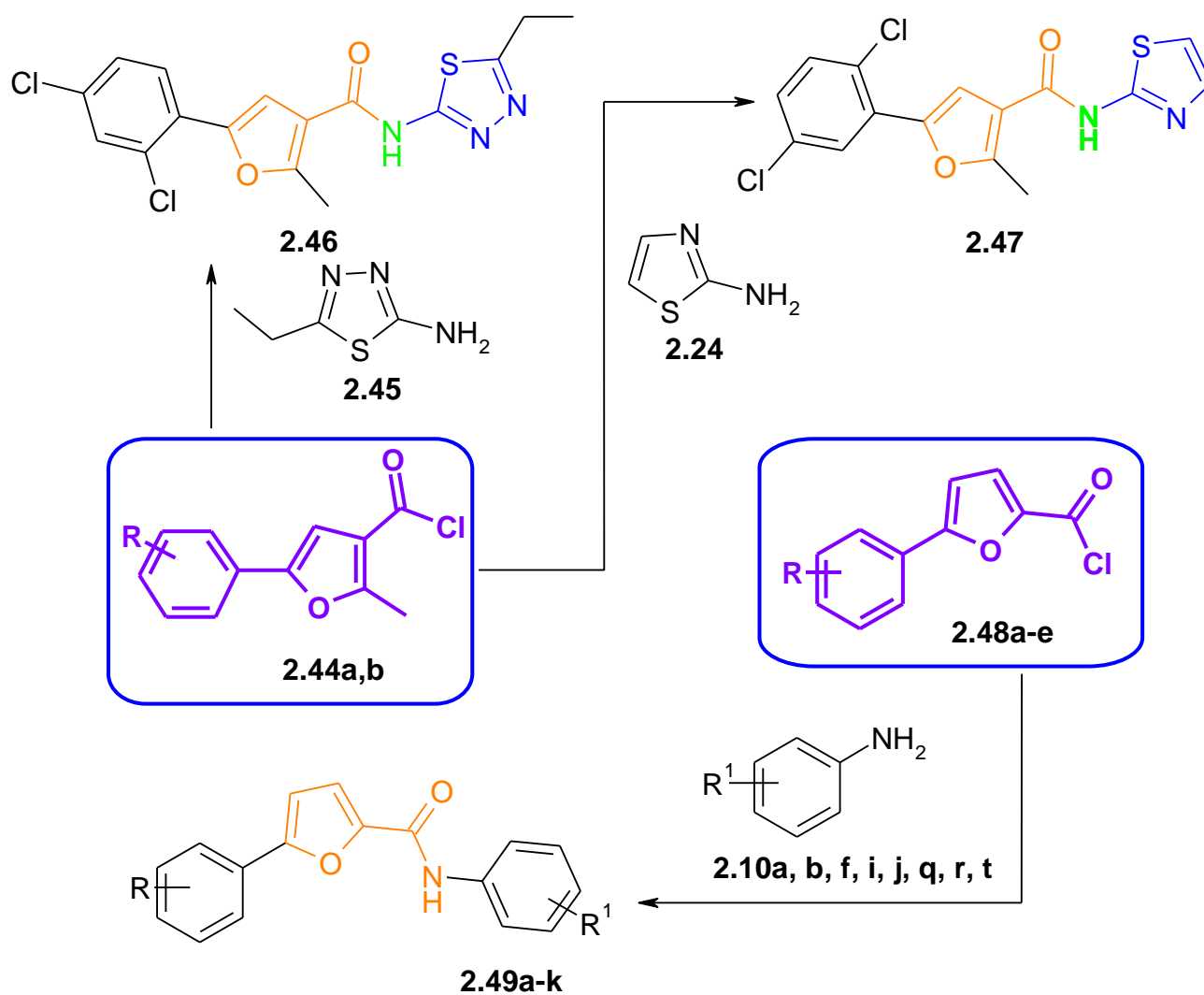
2.40, 2.41: R = 2,4-Cl₂ (a); 2,5-Cl₂ (b)

2.42, 2.43: R = 4-F (a); 2-CF₃ (b);
2,6-Cl₂ (c); 2-NO₂-4-CH₃ (d);
2-Cl-4-NO₂ (e)

Рис. 2.21. Синтез 5-арилфуран-2-карбонових кислот **2.43a-e** та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот **2.41a, b**

Цільові аміді **2.46, 2.47** та **2.49a-k** були отримані з хлорангідридів **2.44a,b, 2.48a-e** вищевказаних карбонових кислот (рис. 2.22), які в свою чергу були синтезовані з відповідних кислот **2.41a, b, 2.43a-e** дією хлористого тіонілу в бензольному розчині [175].

Отримані сполуки **2.46, 2.47, 2.49a-k** білого або сірого кольору, розчинні в ДМФА і ДМСО, практично розчинні в неполярних розчинниках і воді.



- 2.10:** R¹ = H (a); 2-CH₃ (b); 2,5-(CH₃)₂ (f); 2-F (i); 2-Cl (j); 2-CH₃O (q); 4-CH₃O (r); 4-CH₃C(O) (t)
- 2.44:** R = 2,4-Cl₂ (a); 2,5-Cl₂ (b)
- 2.48:** R = 4-F (a); 2-CF₃ (b); 2,6-Cl₂ (c); 2-NO₂-4-CH₃ (d); 2-Cl-4-NO₂ (e)
- 2.49:** R = 4-F, R¹ = 2-Cl (a); R = 4-F, R¹ = CH₃O (b); R = 4-F, R¹ = 2,5-(CH₃)₂ (c);
 R = 2-CF₃, R¹ = H (d); R = 2-CF₃, R¹ = 2-CH₃ (e); R = 2-CF₃, R¹ = 2-F (f),
 R = 2-CF₃, R¹ = 2-Cl (g); R = 2,6-Cl₂, R¹ = 4-CH₃O (h); R = 2-NO₂-4-CH₃, R¹ = 2-Cl (i);
 R = 2-NO₂-4-Cl, R¹ = 4-CH₃C(O) (j); R = 2-NO₂-4-Cl, R¹ = 2-Cl (k)

Рис. 2.22. Синтез амідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот **2.49a-k** та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот **2.46, 2.47**.

Структури отриманих сполук підтверджені за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії (рис. 2.23) та елементного аналізу. Спектроскопічні дані усіх синтезованих сполук **2.46, 2.47, 2.49a-k** відповідають запропонованим структурам. Протон групи NH амідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот **2.49a-k** спостерігався як синглет в діапазоні 9.09–10.83 м.ч., а протон групи NH амідів 5-

арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот **2.46**, **2.47** за рахунок електрондефіцитного гетеоциклу зміщуються в слабше поле 12.37–12.62 м.ч. [175].

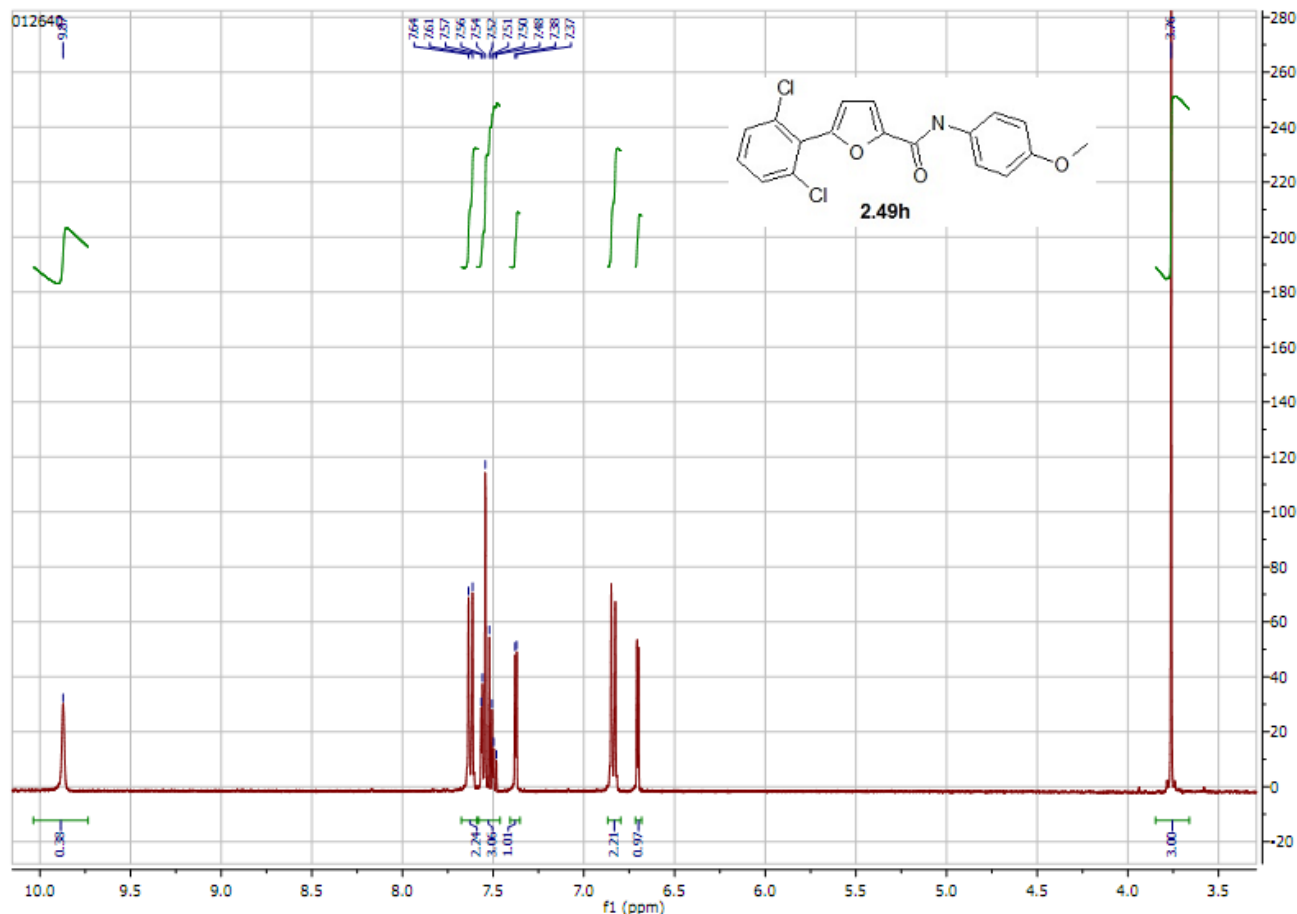


Рис. 2.23. ^1H ЯМР спектр 5-(2,6-дихлорофеніл)-*N*-(4-метоксифеніл)-2-фурамід **2.49h**.

Для синтезованих сполук проведено скринінг антибактеріальної та протигрибкової активностей [175]. Вивчення здійснено CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery) [176], що фінансується Wellcome Trust (Великобританія) and The University of Queensland (Австралія). Тестовими бактеріями було використано штами *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 43300, *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) ATCC 27853, *Acinetobacter Baumannii* (*A. Baumannii*) ATCC 19606. Для вивчення фунгіцидної дії обрано тестові штами грибків: *Candida albicans* (*C.albicans*) ATCC 90028 і *Cryptococcus*

neoformans (*C. neoformans*) ATCC 208821. Стандартна концентрація, використана для скринінгу, становила 32 мг/мл у ДМСО.

Вибір цих мікроорганізмів як об'єкт дослідження не є випадковим. Вони є найбільш поширеними збудниками інфекційних хвороб. Стійкість до антимікробних препаратів є однією з головних глобальних загроз громадському здоров'ю та розвитку. За даними ВООЗ, неефективна антибіотикотерапія безпосередньо спричинила 1,27 мільйона смертей у всьому світі у 2019 році [177-179].

Фуранвмісні сполуки мають здатність взаємодіяти з бактеріальними та грибовими клітинними компонентами, порушуючи основні біологічні процеси та зрештою призводячи до загибелі патогенів. Повідомлялось про ефективність похідних фурану проти стійких до наявних фармацевтичних препаратів штамів бактерій, підкреслюючи їхній потенціал як альтернативних терапевтичних засобів у боротьбі зі стійкістю до антибіотиків [1-7].

Результати *in vitro* антимікробної активності сполук **2.49a-k** наведено в таблиці 2.12. У більшості випадків досліджувані сполуки **2.49a-k** показали низьку антибактеріальну активність *in vitro* на тестованих мікроорганізмах. Але всі сполуки продемонстрували помірну чи високу (GP = 90.5–98.2%) активність до штаму грибка *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821. Найбільш активними виявилися сполуки **2.49d-g** з трифторметильною групою. Помірну активність також спостерігали сполук **2.49d-g** та **2.49i-k** щодо штаму бактерій *K. pneumoniae* ATCC 700603. Слід відмітити позитивний вплив нітрогрупи **2.49i-k** на таку активність.

Таблиця 2.12

**Антибактеріальна та протигрибкова активність синтезованих сполук
2.49a-k (GI, %)**

Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. neoformans</i> ATCC 208821
2.49a	20.3; 14.9	1.2; 1.4	2.8; 29.0	-9.9; -8.1	11.1; 12.2	14.3; 16.1	34.1; 38.7
2.49b	13.1; 34.9	2.8; 5.8	-0.5; 5.3	2.1; 3.3	2.8; 4.7	9.5; 8.4	46.3; 41.4
2.49c	11.2; 22.5	8.1; 4.9	-3.8; 8.1	0.9; 3.3	4.8; 5.5	4.4; 5.7	44.7; 54.1
2.49d	11.4; -7.3	7.2; 8.0	40.1; 52.3	3.9; 4.2	13.2; 14.6	13.2; 8.4	91.9; 89.8
2.49e	11.5; 12.3	-3.5; 1.2	51.4; 59.3	14.2; 8.0	-2.5; -7.4	10.2; 9.8	90.5; 88.5
2.49f	10.2; 21.4	5.9; 2.7	38.6; 46.5	-0.5; 4.7	-21.3; 0.6	11.4; 16.5	96.9; 98.2
2.49g	23.5; 18.4	5.1; 2.3	31.3; 36.8	2.8; 2.5	0.9; 0.7	14.3; 18.0	62.0; 69.8
2.49h	21.6; 7.8	4.2; 5.4	2.8; 7.0	5.4; -0.1	8.5; 15.4	8.0; 10.9	15.8; 17.4
2.49i	2.5; 3.7	4.9; 6.4	31.6; 35.5	3.4; -4.4	11.0; 12.5	-1.6; 2.5	21.9; 25.5
2.49j	12.4; 18.5	2.4; 4.5	41.7 ;44.3	11.1; 6.8	15.3; 16.8	11.5; 12.4	22.2; 29.4
2.49k	15.6; 15.4	6.2; -0.3	37.9; 39.8	9.7; 13.5	-0.5; -1.8	0.2; 6.5	23.4; 32.7

Сполуки **2.49d-f** відібрано для другого етапу протигрибкових досліджень, що полягали у знаходженні мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) та визначенні цитотоксичності (CC₅₀ і HC₁₀) щодо ембріональних клітин нирок людини (Human embryonic kidney cells) та еритроцитів людини (Human red blood cells).

Тестовані сполуки **2.49d-f** продемонстрували значну активність (MIK = 8–16 мкг/мл) щодо штаму грибка *C. neoformans* ATCC 208821 і низьку цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок людини та еритроцитів людини. У всіх випадках Hk CC₅₀ і Hm HC₁₀ були вище >32 мкг/мл. Також розраховано показники селективності. Вони були вище 2 для тестованих сполук **2.49d-f** (таблиця 2.13).

Таблиця 2.13

Результати визначення протигрибкової дії (MIC) та цитотоксичності щодо ембріональних клітин нирок людини та еритроцитів людини сполук 2.49d-f (мкг/мл)

Сполука	MIC <i>C. neoformans</i> ATCC 208821	Hk CC ₅₀ *	Hm HC ₁₀ **	SI = HC ₁₀ / MIC
2.49d	16; 16	>32; >32	>32; >32	>2; >2
2.49e	8; 8	>32; >32	>32; >32	>4; >4
2.49f	16; 16	>32; >32	>32; >32	>2; >2
Fluconazole	8	-	-	-

*Hk CC₅₀ is the concentration at 50% cytotoxicity; **Hm HC₁₀ is the concentration at 10% hemolysis

Синтезовані сполуки **2.49a-c, e, f, h-k** були протестовані на протипухлинну активність. Результати цитотоксичної активності представлено у таблиці 2.14.

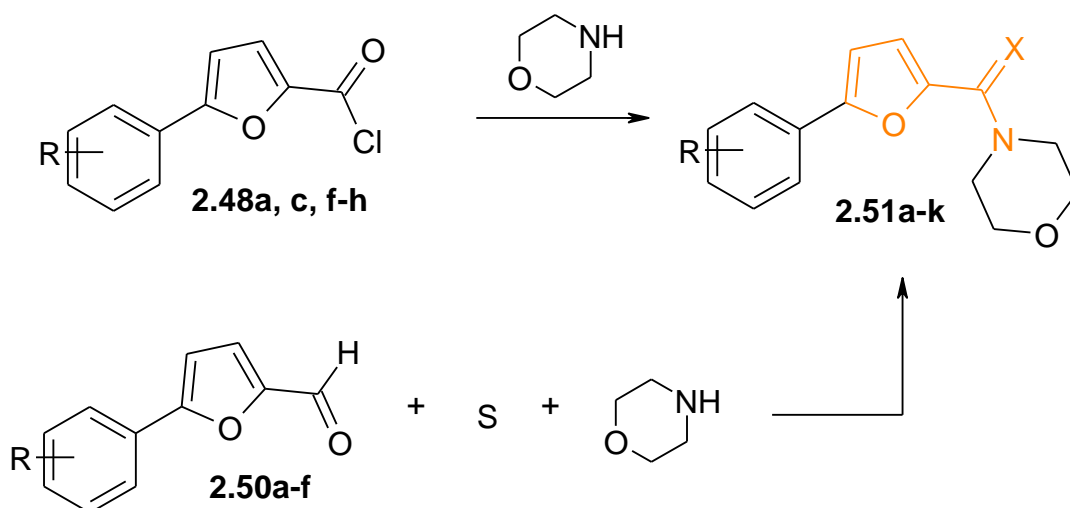
Таблиця 2.14

Цитотоксична активність досліджуваних сполук 2.49a-c, e, f, h-k у концентрації 10⁻⁵ М щодо 60 ліній ракових клітин

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутлива клітинна лінія (тип раку) і мітотична активність, GP, %
2.49a	106.41	88.99 – 137.33	UO-31 (рак нирки) 88.99
2.49b	109.38	81.15 – 127.57	UO-31 31 (рак нирки) 81.15
2.49c	97.55	66.39 – 141.88	HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) 66.39 HL-60(TB) (лейкемія) 71.64 MOLT-4 (лейкемія) 81.29
2.49e	98.36	59.06 – 113.88	UO-31 (рак нирки) 59.06 IGROV1 (рак яєчників) 76.43
2.49f	89.73	59.81 – 118.40	SR (лейкемія) 59.81 MALME-3M (меланома) 64.18 UO-31 (рак нирки) 67.32
2.49h	95.69	70.81 – 118.45	UO-31 (рак нирки) 70.81 HL-60(TB) (лейкемія) 73.24 SR (лейкемія) 76.58
2.49i	84.07	34.42 – 122.56	PC-3 (рак простати) 34.42 RPMI-8226 (лейкемія) 50.71 HT29 (епітеліальний рак кишківника) 52.60 HL-60(TB) (лейкемія) 53.79 K-562 (лейкемія) 57.83 CCRF-CEM (лейкемія) 59.09
2.49j	106.77	81.97 – 128.20	UO-31 (рак нирки) 81.97
2.49k	97.55	66.39 – 141.88	HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) 66.39 HL-60(TB) (лейкемія) 71.64

Результати протипухлинного скринінгу показали, що мітотична активність досліджуваних сполук **2.49a-c, e, f, h-k** помірна.

З метою дослідження протимікробної активності нами також здійснено і синтез амідів **2.51a-e** та їх біоізостерних тіоамідів **2.51f-k**, використовуючи в якості аміної компоненти морфолін. Цільові морфоліди **2.51a-e** отримували взаємодією відповідних хлорангідридів з подвійною кількістю морфоліну, який виконував дуальну функцію – реагенту і основи. Реакцію проводили в діоксані при кімнатній температурі. Відповідні тіоаміди **2.51f-k** були отримані за допомогою реакції Вільгеродта-Кіндлера, використовуючи арилфурфури, морфолін та сірку (рис. 2.24) [180-182].



2.48: R = 4-F (**a**); 2,6-Cl₂ (**c**); 2,5-Cl₂ (**f**); 4-NO₂ (**g**); 4-Cl-2-NO₂ (**h**)

2.50a-f: R = 4-*iso*-C₃H₇ (**a**); 2-F (**b**); 4-Br (**c**); 2,6-Cl₂ (**d**); 3,5-Cl₂ (**e**); 2-Cl-4-NO₂ (**f**)

2.51a-k: X = O: R = 4-F (**a**); 4-NO₂ (**b**); 2,5-Cl₂ (**c**); 2,6-Cl₂ (**d**); 4-Cl-2-NO₂ (**e**);

X = S: R = 4-*iso*-C₃H₇ (**f**); 2-F (**g**); 4-Br (**h**); 2,6-Cl₂ (**i**); 3,5-Cl₂ (**j**); 2-Cl-4-NO₂ (**k**)

Рис. 2.24. Синтез амідів **2.51a-e** та тіоамідів **2.51f-k** на основі 5-арил-2-фуранкарбонових кислот та морфоліну.

Структури отриманих сполук були підтверджені за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії та елементного аналізу. Два синглетні сигнали, що належать протонам морфоліну в сполуках **2.51a-e**, були виявлені при 3.72–3.74 м.ч. і 3.66–3.67 м.ч. відповідно. Хімічний зсув протонів CH₂NCH₂ морфолінового циклу в сполуках **2.51f-k** було виявлено в діапазоні 3.75–4.01 м.ч. та 4.14–4.27 м.ч. у

вигляді двох синглетних піків. Це означає, що обертання навколо зв'язків C(S)-N обмежене.

У більшості випадків синтезовані сполуки **2.51a-e** і **2.51f-k** показали низьку антимікробну активність *in vitro* на досліджуваних мікроорганізмах (табл. 2.15). Зокрема, сполуки **2.51a**, **2.51c** і **2.51f** показали слабку або середню антибактеріальну активність проти грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 з діапазоном GI = 27.6–54.9% і **2.51b**, **2.51f** і **2.51h** високу активність проти грибка *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821 (GI = 85.1–100.7%) [181, 182, 146].

Таблиця 2.15

**Антибактеріальна та протигрибкова активність синтезованих сполук
2.51a-k (GI, %)**

Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. neoformans</i> ATCC 208821
2.51a	50.3; 54.9	0.0; 1.4	3.8; 9.0	-4.9; -7.7	13.1; 2.9	4.1; 5.8	-14.1; -8.7
2.51b	13.1; 34.9	1.5; 4.8	-0.1; 15.3	-1.1; 4.1	1.8; 3.5	3.9; 7.3	85.1; 96.2
2.51c	27.6; 31.6	2.1; 4.6	-4.8; 9.9	-0.9; 2.0	2.6; 5.9	1.4; 4.6	55.9; 57.5
2.51d	-18.5; -7.3	6.1; 9.0	-1.6; 1.4	2.8; 3.1	-13.1; 13.6	18.5; 7.2	30.7; 33.8
2.51e	-12.8; 2.1	-1.6; 0.4	11.9; 9.0	4.0; 6.0	-0.2; -9.3	3.2; 3.4	24.6; 26.8
2.51f	30.0; 30.3	0.7; 1.8	4.7; 6.3	-7.8; 0.6	-10.3; 3.6	13.7; 15.3	96.9; 98.2
2.51g	12.7; 9.8	0.5; 1.0	10.1; 6.2	-2.6; 2.7	10.9; 21.7	35.7; 59.0	52.0; 63.8
2.51h	11.6; 6.7	-4.0; -5.2	0.5; 8.0	-3.3; -5.1	4.7; 5.0	5.0; 6.7	100.7; 95.2
2.51i	0.8; 1.4	2.0; 2.5	11.5; 3.4	-2.0; -2.6	20.0; 9.6	-1.2; 0.9	-11.9; -4.3
2.51j	2.0; 8.0	2.3; 2.3	3.6; 4.3	-2.0; 2.9	10.1; 6.0	12.8; 18.5	-21.9; -31.2
2.51k	-10.4; -11.4	-5.4; -8.3	-6.7; -6.9	-1.8; -3.6	-11.4; -11.7	1.2; 5.4	-12.0; -12.7

Для активних сполук **2.51b**, **2.51f** і **2.51h** у другому етапі промікробного скринінгу визначали мінімальну інгібуючу концентрацію щодо штаму грибка *C. Neoformans* ATCC 208821, а також і цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок людини (Hk CC₅₀) та еритроцитів людини (Hm HC₁₀) (таблиця 2.16).

Таблиця 2.16

Результати визначення протигрибкової дії (MIC) та цитотоксичності щодо ембріональних клітин нирок людини та еритроцитів людини сполук 2.51b, 2.51f і 2.51h (мкг/мл)

Сполука	MIC <i>C. neoformans</i> ATCC 208821	Hk CC ₅₀ *	Hm HC ₁₀ **	SI = HC ₁₀ / MIC
2.51b	8; 8	>32; >32	>32; >32	>4; >4
2.51f	4; 4	>32; >32	>32; >32	>8; >8
2.51h	16; 16	>32; >32	>32; >32	>2; >2
Fluconazole	8	-	-	-

*Hk CC₅₀ is the concentration at 50% cytotoxicity;

**Hm HC₁₀ is the concentration at 10% hemolysis

Виявлено значну активність (MIK = 4–16 мкг/мл) та низьку цитотоксичність, величини Hk CC₅₀ і Hm HC₁₀ були вище 32 мкг/мл в усіх випадках. Обчислено також показники селективності SI, які становили вище 2 для всіх сполук **2.51b**, **2.51f** і **2.51h**.

2.4 Опис експериментів

2.4.1 Матеріали та методи синтетичних експериментів

Усі температури плавлення визначали у відкритому капілярі. Експериментальні дані елементного аналізу щодо вмісту Карбону, Гідрогену та Нітрогену були в межах $\pm 0,3\%$ від теоретичних значень. Спектри ^1H ЯМР синтезованих сполук у розчинах диметилсульфоксиду $[\text{D}_6]\text{DMCO}$ записували на спектрометрі Varian Mercury VX-400 [Agilent Technologies, Сан-Франциско, США] (400 МГц) при 298 К. Хімічні зсуви подаються як δ , м.ч. відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього стандарту. Константа спин-спінової взаємодії J виражається в Гц.

Синтез етил 2,4-диметил-3-фууроату 2.7

До розчину 6.5 г (0.05 моль) етилацетоацетату **2.1** в 100 мл 0.5 М спиртового розчину натрій етилату додавали розчин 9.05 г (0.05 моль) диметил-2-пропілсульфоній броміду **2.6** в 100 мл етанолу. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 6-7 годин і етанол відганяли на водяній бані. До залишку додавали 200 мл ефіру і суспензію фільтрували. Ефір відганяли з фільтрату при атмосферному тиску. Залишок переганяли при 130–132°C/20 мм рт ст.

Синтез 2,4-диметил-3-фуранової кислоти 2.8

До розчину 8.5 г (0.05 моль) етил 2,4-диметил-3-фууроату **2.7** у 30 мл спирту додали розчин 4.5 г (0.08 моль) калій гідроксиду в 20 мл спирту. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 30 хв, потім розчиняли в рівній кількості води і підкислювали розведеною (1:1) хлоридною кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували. Вихід 82 %, т.пл. 119–120 °С.

Синтез 2,4-диметил-3-фуроїл хлориду 2.9

Суміш 2.8 г (0.02 моль) 2,4-диметил-3-фурової кислоти і 3 мл тіонілхлориду в 50 мл сухого бензолу кип'ятять із зворотним холодильником до повного розчинення кислоти. Після охолодження бензол відганяли, а залишок переганяли у вакуумі при 115–118°C /20 мм рт ст.

Загальна методика одержання 2,4-диметил-N-(2-арил)-3-фурамідів 2.11a-n

До суміші 0.01 моль відповідного аміну **2.10** і 0.12 мл триетиламіну в 10 мл сухого діоксану додавали розчин 1.58 г (0.01 моль) 2,4-диметил-3-фуроїлхлориду **2.9** в 10 мл сухого діоксану при перемішуванні. Реакційну суміш залишали на ніч і потім виливали у воду. Утворений осад відфільтровували і перекристалізовували зі спирту.

2,4-Диметил-N-(2-метилфеніл)-3-фурамід 2.11a. Вихід 83%, Тпл 131–132°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.02 (с, 1H, NH), 7.45 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, C₆H₄), 7.26 – 7.04 (м, 4H, C₆H₄ + 5-H_{фуран}), 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.12 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₅NO₂: С, 73.34; Н, 6.59; N, 6.11. Знайдено, %: С, 73.45; Н, 6.64; N, 6.02.

2,4-Диметил-N-(3-метилфеніл)-3-фурамід 2.11b. Вихід 84%, Тпл 104–105°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.56 (с, 1H, NH), 7.50 (с, 1H, C₆H₄), 7.43 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, C₆H₄), 7.19 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 7.13 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, C₆H₄), 6.83 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, C₆H₄), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.32 (с, 1H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₅NO₂: С, 73.34; Н, 6.59; N, 6.11. Знайдено, %: С, 73.21; Н, 6.60; N, 6.22.

2,4-Диметил-N-(4-метилфеніл)-3-фурамід 2.11c. Вихід 90%, Тпл 115–116°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.55 (с, 1H, NH), 7.53 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, C₆H₄), 7.19 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 7.06 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, C₆H₄), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₅NO₂: С, 73.34; Н, 6.59; N, 6.11. Знайдено, %: С, 73.43; Н, 6.51; N, 6.03.

N-(4-ізопропілфеніл)-2,4-диметил-3-фурамід 2.11d. Вихід 89%, Тпл 192–194°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.56 (с, 1H, NH), 7.55 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, C₆H₄), 7.19 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 7.10 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, C₆H₄), 2.91 – 2.80 (м, 1H, CH), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃), 1.22 (д, *J* = 6.9 Гц, 6H, 2 CH₃). Обчислено, %, C₁₆H₁₉NO₂: С, 74.68; Н, 7.44; N, 5.44. Знайдено, %: С, 74.78; Н, 7.36; N, 5.56.

N-(3,4-диметилфеніл)-2,4-диметил-3-фурамід 2.11e. Вихід 82%, Тпл 119–120°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.46 (с, 1H, NH), 7.42 (с, 1H, C₆H₃), 7.35 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, C₆H₃), 7.18 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 6.99 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, C₆H₃),

2.40 (с, 3H, CH₃), 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₅H₁₇NO₂: С, 74.05; Н, 7.04; N, 5.76. Знайдено, %: С, 73.91; Н, 7.12; N, 5.85.

N-(3,5-диметилфеніл)-2,4-диметил-3-фурамід **2.11f**. Вихід 92%, Тпл 164–165°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.46 (с, 1H, NH), 7.27 (с, 2H, C₆H₃), 7.19 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 6.65 (с, 1H, C₆H₃), 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.27 (с, 6H, 2*CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₅H₁₇NO₂: С, 74.05; Н, 7.04; N, 5.76. Знайдено, %: С, 73.94; Н, 7.02; N, 5.68.

2,4-Диметил-*N*-(3-хлорофеніл)-3-фурамід **2.11g**. Вихід 91%, Тпл 77–78°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.54 (с, 1H, NH), 7.89 (т, *J* = 2.0 Гц, 1H, C₆H₄), 7.64 – 7.58 (м, 1H, C₆H₄), 7.25 (т, *J* = 8.1 Гц, 1H, C₆H₄), 7.03 – 6.98 (м, 1H, C₆H₄), 6.59 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 2.51 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₃H₁₂ClNO₂: С, 62.53; Н, 4.84; N, 5.61. Знайдено, %: С, 62.65; Н, 4.73; N, 5.75

2,4-Диметил-*N*-(4-хлорофеніл)-3-фурамід **2.11h**. Вихід 87%, Тпл 152–153°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.80 (с, 1H, NH), 7.69 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.26 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.21 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₃H₁₂ClNO₂: С, 62.53; Н, 4.84; N, 5.61. Знайдено, %: С, 62.65; Н, 4.91; N, 5.54.

2,4-Диметил-*N*-(3,4-дихлорофеніл)-3-фурамід **2.11i**. Вихід 85%, Тпл 151–152°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.93 (с, 1H, NH), 8.02 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H, C₆H₃), 7.59 (дд, *J* = 8.8, 2.4 Гц, 1H, C₆H₃), 7.42 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, C₆H₃), 7.22 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₃H₁₁Cl₂NO₂: С, 54.95; Н, 3.90; N, 4.93. Знайдено, %: С, 55.06; Н, 3.81; N, 5.04.

N-(4-бромофеніл)-2,4-диметил-3-фурамід **2.11j**. Вихід 89%, Тпл 158–159°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.80 (с, 1H, NH), 7.64 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.39 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, C₆H₄), 7.21 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₃H₁₂BrNO₂: С, 53.08; Н, 4.11; N, 4.76. Знайдено, %: С, 53.19; Н, 4.02; N, 4.84.

2,4-Диметил-*N*-(4-метоксифеніл)-3-фурамід **2.11k**. Вихід 95%, Тпл 123–124°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.50 (с, 1H, NH), 7.56 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, C₆H₄), 7.18 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 6.81 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, C₆H₄), 3.74 (с, 3H, CH₃O),

2.40 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₅NO₃: С, 68.56; Н, 6.16; N, 5.71. Знайдено, %: С, 68.65; Н, 6.08; N, 5.83.

2,4-Диметил-N-(4-етоксифеніл)-3-фурамід 2.11l. Вихід 90%, Тпл 159–160°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.45 (с, 1H, NH), 7.54 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.18 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 6.79 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 3.99 (q, *J* = 6.9 Гц, 2H CH₂CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃), 1.36 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H, CH₂CH₃). Обчислено, %, C₁₅H₁₇NO₃: С, 69.48; Н, 6.61; N, 5.40. Знайдено, %: С, 69.57; Н, 6.52; N, 5.56.

N-[4-(ацетиламіно)феніл]-2,4-диметил-3-фурамід 2.11m. Вихід 84%, Тпл 191–192°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.71 (с, 1H, NH), 9.58 (с, 1H, NH), 7.55 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.46 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.19 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 2.40 (с, 3H, CH₃), 2.07 (с, 3H, CH₃), 2.01 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₅H₁₆N₂O₃: С, 66.16; Н, 5.92; N, 10.29. Знайдено, %: С, 66.27; Н, 6.01; N, 10.18.

Метил 2-[(2,4-диметил-3-фуроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат 2.11n. Вихід 87%, Тпл 146–147°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.11 (с, 1H, NH), 8.44 (с, 1H, C₆H₂), 7.41 (с, 1H, C₆H₂), 7.24 (с, 1H, 5-H_{фуран}), 3.90 (с, 3H, CH₃O), 3.86 (с, 3H, CH₃O), 3.79 (д, *J* с, 3H, CH₃O), 2.51 (с, 3H, CH₃), 2.18 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₇H₁₉NO₆: С, 61.25; Н, 5.75; N, 4.20. Знайдено, %: С, 61.34; Н, 5.69; N, 4.31.

Загальна методика синтезу 5-R-2-метилфуран-3-карбоксамідів 2.13a-c та 2.15a-g. До розчину 0.01 моль відповідного аміну **2.10o, v, p** або **2.14a-g** та 1 мл триетиламіну в 30 мл безводного діоксану додавали при перемішуванні 1.59 г (0.01 моль) 2,5-диметил-3-фуроїлхлорид **2.12**. Суміш залишали на 30 хв і розбавляли водою, осад відфільтровували, промивали водою.

2,5-Диметил-N-[3-(трифторметил)феніл]-3-фурамід 2.13a. Вихід 85%, Тпл 105–106°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.69 (с, 1H, NH), 8.16 (с, 1H, C₆H₄), 7.96 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, C₆H₄), 7.47 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H, C₆H₄), 7.30 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄), 6.61 (с, 1H, фуран), 2.52 (с, 3H, CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₂F₃NO₂: С, 59.37; Н, 4.27; N, 4.94. Знайдено, %: С, 59.38; Н, 4.24; N, 4.85.

Етил 4-[(2,5-диметил-3-фуроїл)аміно]бензоат 2.13b. Вихід 87%, Тпл 143–144°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.69 (с, 1H, NH), 7.90 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.86 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, C₆H₄), 6.64 (с, 1H, фуран), 4.30 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂CH₃), 2.53 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃), 1.37 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃). Обчислено, %, C₁₆H₁₇NO₄: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.87. Знайдено, %: C, 66.22; H, 6.03; N, 4.80.

4-[(2,5-Диметил-3-фуроїл)аміно]фенілтіоціанат 2.13c. Вихід 84%, Тпл 177–178°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.69 (с, 1H, NH), 7.91 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, C₆H₄), 7.54 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, C₆H₄), 6.62 (с, 1H, фуран), 2.53 (с, 3H, CH₃), 2.29 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₂N₂O₂S: C, 61.75; H, 4.44; N, 10.29. Знайдено, %: C, 61.54; H, 4.28; N, 10.35.

N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2,5-диметилфуран-3-карбоксамід 2.15a. Вихід 80%, Тпл 157–158°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.90 (с, 1H, NH), 7.38 – 7.25 (м, 5H, C₆H₄, тіазол), 7.22 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H, C₆H₄), 6.81 (с, 1H, фуран), 4.08 (с, 2H, CH₂), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₇H₁₆N₂O₂S: C, 65.36; H, 5.16; N, 8.97. Знайдено, %: C, 65.22; H, 5.09; N, 8.88.

2,5-Диметил-N-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід 2.15b. Вихід 76%, Тпл 116–117°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.90 (с, 1H, NH), 7.27 (с, 1H, тіазол), 7.19 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, C₆H₄), 7.12 – 6.99 (м, 3H, C₆H₄), 6.81 (с, 1H, фуран), 4.03 (с, 2H, CH₂), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₈H₁₈N₂O₂S: C, 66.23; H, 5.56; N, 8.58. Знайдено, %: C, 66.06; H, 5.49; N, 8.41.

2,5-Диметил-N-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід 2.15c. Вихід 84%, Тпл 155–156°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.89 (с, 1H, NH), 7.25 (с, 1H, тіазол), 7.15 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.11 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 6.80 (с, 1H, фуран), 4.02 (с, 2H, CH₂), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₈H₁₈N₂O₂S: C, 66.23; H, 5.56; N, 8.58. Знайдено, %: C, 66.11; H, 5.48; N, 8.47.

2,5-Диметил-N-[5-(4-фторбензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід 2.15d. Вихід 91%, Тпл 146–147°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.91

(с, 1H, NH), 7.31 (дд, $J_{HH} = 8.1$, $J_{HF} = 5.7$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.27 (с, 1H, тiazол), 7.13 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, C₆H₄), 6.81 (с, 1H, фуран), 4.08 (с, 2H, CH₂), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₇H₁₅FN₂O₂S: C, 61.80; H, 4.58; N, 8.48. Знайдено, %: C, 61.63; H, 4.51; N, 8.37.

2,5-Диметил-N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід

2.15e. Вихід 93%, Тпл 140–141°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 11.90 (с, 1H, NH), 7.35 д (2H, $J = 8.3$ Гц, ClC₆H₄), 7.30 – 7.25 м (3H, ClC₆H₄ + тiazол), 6.81 (с, 1H, фуран), 4.94 с (2H, CH₂), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₇H₁₅FN₂O₂S: C, 61.73; H, 4.57; N, 8.47. Знайдено, %: C, 61.60; H, 4.53; N, 8.35.

2,5-Диметил-N-[5-(4-метоксибензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід

2.15f. Вихід 88%, Тпл 155–156°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 11.88 (с, 1H, NH), 7.24 (с, 1H, тiazол), 7.18 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, C₆H₄), 6.87 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 6.80 (с, 1H, фуран), 4.00 (с, 2H, CH₂), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₈H₁₈N₂O₃S: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18. Знайдено, %: C, 63.01; H, 5.22; N, 8.19.

N-[5-(4-етилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2,5-диметилфуран-3-карбоксамід

2.15g. Вихід 74%, Тпл 123–124°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 11.89 (с, 1H, NH), 7.26 (с, 1H, тiazол), 7.17 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.14 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C₆H₄), 6.81 (с, 1H, фуран), 4.03 (с, 2H, CH₂), 2.56 (q, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃), 1.15 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH₃) Обчислено, %, C₁₉H₂₀N₂O₂S: C, 67.03; H, 5.92; N, 8.23. Знайдено, %: C, 66.88; H, 5.80; N, 8.11.

Загальна методика синтезу бензофуранкарбоксамідів 2.27a-e, 2.28, 2.29, 2.30, 2.31 та 2.32a-d. У 30 мл сухого діоксану розчинили 0.01 моль хлорангідриду **2.21a, b** і 0.01 моль відповідного аміну **2.10, 2.22-2.25** або **2.26a-d**. Після повного розчинення суміші до розчину додавали 1 мл триетиламіну і залишали на 30 хв при кімнатній температурі. Утворену на цій стадії суміш осаджували водою і залишали на 12 год для утворення осаду, а потім фільтрували. Отримані речовини на фільтрі промивали холодною водою і висушували.

N-(4-ізопропілфеніл)-1-бензофуран-2-карбоксамід 2.27a. Вихід 81%, Тпл 125–126°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 10.40 (с, 1H, NH), 7.80 (д, $J =$

7.7 Гц, 1H, бензофуран), 7.75 – 7.66 (м, 4H, бензофуран+С₆Н₄), 7.48 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, бензофуран), 7.34 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, бензофуран), 7.21 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, С₆Н₄), 2.84 (дт, $J = 13.7$, 6.8 Гц, 1H, СН), 1.18 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2СН₃). Обчислено, %, С₁₈Н₁₇NO₂: С, 77.40; Н, 6.13; N, 5.01. Знайдено, %: С, 77.78; Н, 6.08; N, 5.09.

N-(2-бензоїлфеніл)-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.27b**. Вихід 73%, Тпл 169–170°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.21 (с, 1H, NH), 8.01 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, ArH), 7.75 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, бензофуран), 7.73 – 7.60 (м, 4H, бензофуран + ArH), 7.60 – 7.54 (м, 2H, ArH), 7.51 – 7.42 (м, 4H, ArH, бензофуран+ ArH), 7.30 (дд, $J = 15.4$, 7.7 Гц, 2H, бензофуран + ArH). Обчислено, %, С₂₂Н₁₅NO₃: С, 77.41; Н, 4.43; N, 4.10. Знайдено, %: С, 77.19; Н, 4.36; N, 4.13.

Метил 2-[(1-бензофуран-2-ілкарбоніл)аміно]-4-хлоробензоат 2.27c. Вихід 88%, Тпл 133–1134°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 11.98 (с, 1H, NH), 8.68 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, С₆Н₃), 7.98 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, бензофуран), 7.79 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, бензофуран), 7.74 – 7.66 (м, 2H, бензофуран+ С₆Н₃), 7.50 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, бензофуран), 7.34 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, бензофуран), 7.27 (дд, $J = 8.5$, 2.0 Гц, 1H, С₆Н₃), 3.90 (с, 3H, СН₃). Обчислено, %, С₁₇Н₂ClNO₄: С, 61.92; Н, 3.67; N, 4.25. Знайдено, %: С, 61.85; Н, 3.55; N, 4.33.

Метил 2-[(1-бензофуран-2-ілкарбоніл)аміно]-4,5-диметоксибензоат 2.27d. Вихід 91%, Тпл 147–148°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 12.02 (с, 1H, NH), 8.37 (с, 1H, С₆Н₂), 7.77 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, бензофуран), 7.67 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, бензофуран), 7.62 (с, 1H, бензофуран), 7.48 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, бензофуран), 7.39 – 7.30 (м, 2H, ArH, бензофуран + С₆Н₂), 3.87 (с, 3H, СН₃), 3.80 (с, 3H, СН₃), 3.73 (с, 3H, СН₃). Обчислено, %, С₁₉Н₁₇NO₆: С, 64.22; Н, 4.82; N, 3.94. Знайдено, %: С, 64.43; Н, 4.90; N, 3.98.

N-(4-метилфеніл)-5-хлоро-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.27e**. Вихід 88%, Тпл 156–157°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 10.46 (с, 1H, NH), 7.88 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, бензофуран), 7.73 – 7.63 (м, 4H, бензофуран+С₆Н₄), 7.47 (дд, 8.8, 2.2 Гц, 1H, бензофуран), 7.13 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, С₆Н₄), 2.25 (с, 3H, СН₃). Обчислено, %, С₁₆Н₁₂ClNO₂: С, 67.26; Н, 4.23; N, 4.90. Знайдено, %: С, 67.44; Н, 4.16; N, 4.85.

Метил 2-[(1-бензофуран-2-ілкарбоніл)аміно]-4,5-диметилтіофен-3-карбоксилат 2.28. Вихід 85%, Тпл 147–148°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 12.08 (с, 1H, NH), 7.81 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, бензофуран), 7.74 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H, бензофуран), 7.53 (т, *J* = 7.9 Гц, *J* = 8.0 Гц, 1H, бензофуран), 7.38 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, бензофуран), 3.90 (с, 3H, O-CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.17 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₇H₁₅NO₄S: C, 61.99; H, 4.59; N, 4.25. Знайдено, %: C, 61.87; H, 4.66; N, 4.12.

N-(2-оксо-2H-хромен-6-іл)-1-бензофуран-2-карбоксамід 2.29. Вихід 85%, Тпл 242–243°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 10.73 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H, хромен), 8.07 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, хромен), 7.89 (д, *J* = 6.9 Гц, 1H, бензофуран), 7.80 – 7.68 (м, 3H, бензофуран+хромен), 7.48 – 7.34 (м, 3H, бензофуран+хромен), 6.47 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, хромен). Обчислено, %, C₁₈H₁₁NO₄: C, 70.82; H, 3.63; N, 4.59. Знайдено, %: C, 70.70; H, 3.74; N, 4.66.

5-хлоро-N-1,3-тіазол-2-іл-1-бензофуран-2-карбоксамід 2.30. Вихід 78%, Тпл 143–144°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ 12.99 (с, 1H, NH), 8.01 – 7.87 (м, 2H, бензофуран), 7.80 – 7.69 (м, 1H, бензофуран), 7.61 – 7.43 (м, 2H, бензофуран+тіазол), 7.27 (с, 1H, тіазол). Обчислено, %, C₁₂H₇ClN₂O₂S: C, 51.71; H, 2.53; N, 10.05. Знайдено, %: C, 51.60; H, 2.48; N, 10.11.

N-1,3-бензотіазол-2-іл-1-бензофуран-2-карбоксамід 2.31. Вихід 81%, Тпл 256–257°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 13.32 (с, 1H, NH), 8.30 (с, 1H, бензотіазол), 8.14 (с, 1H, бензотіазол), 7.87 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, бензофуран), 7.77 – 7.69 (м, 3H, бензофуран+бензотіазол), 7.61 (дд, *J* = 8.6, 1.9 Гц, 1H, бензотіазол), 7.54 (т, *J* = 8.2 Гц, *J* = 7.4 Гц, 1H, бензофуран), 7.39 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, бензофуран). Обчислено, %, C₁₆H₁₀N₂O₂S: C, 65.29; H, 3.42; N, 9.52. Знайдено, %: C, 65.34; H, 3.55; N, 9.44.

N-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід 2.32a. Вихід 84%, Тпл 163–164°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 12.80 (с, 1H, NH), 7.96 (с, 1H, бензофуран), 7.80 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, бензофуран), 7.69 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H, бензофуран), 7.48 (т, *J* = 8.1 Гц, 1H, бензофуран), 7.33 (с, 2H, тіазол+C₆H₄), 7.19 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, бензофуран), 7.08 – 7.02 (м, 3H, C₆H₄), 4.05 (с, 2H, CH₂),

2.26 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₂₀H₁₆N₂O₂S: C, 68.95; H, 4.63; N, 8.04. Знайдено, %: C, 69.08; H, 4.77; N, 8.08.

N-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.32b**. Вихід 84%, Тпл 188–189°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 12.85 (с, 1H, NH), 7.99 (с, 1H, C₆H₄), 7.82 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, бензофуран), 7.71 (д, *J* = 8.5 Гц, 1H, бензофуран), 7.52 – 7.45 (м, 3H, бензофуран+C₆H₄), 7.37 – 7.28 (м, 4H, бензофуран+тіазол+C₆H₄), 4.23 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %, C₁₉H₁₃ClN₂O₂S: C, 61.87; H, 3.55; N, 7.59. Знайдено, %: C, 62.02; H, 3.49; N, 7.64.

N-[5-(2,3-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.32c**. Вихід 88%, Тпл 173–174°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 12.84 (с, 1H, NH), 7.96 (с, 1H, C₆H₄), 7.80 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H, бензофуран), 7.69 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, бензофуран), 7.53 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, бензофуран), 7.48 (т, *J* = 7.9 Гц, 1H, бензофуран), 7.42 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, C₆H₄), 7.36 – 7.31 (м, 3H, бензофуран+тіазол+C₆H₄), 4.27 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %, C₁₉H₁₂Cl₂N₂O₂S: C, 56.59; H, 3.00; N, 6.95. Знайдено, %: C, 56.52; H, 3.06; N, 6.89.

N-{5-[4-хлоро-3-(трифторметил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.32d**. Вихід 79%, Тпл 205–206°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 12.83 (с, 1H, NH), 7.96 (с, 1H, C₆H₄), 7.82 – 7.78 (м, 2H, бензофуран), 7.70 – 7.66 (м, 2H, бензофуран+ C₆H₄), 7.60 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, C₆H₄), 7.48 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H, бензофуран), 7.38 – 7.32 (м, 2H, бензофуран+тіазол), 4.22 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %, C₂₀H₁₂ClF₃N₂O₂S: C, 54.99; H, 2.77; N, 6.41. Знайдено, %: C, 54.85; H, 2.82; N, 6.55.

Синтез *N*-[3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду **2.36**. 0.005 моль бензофуран-2-карбонілхлориду **2.21** розчиняли в 10 мл безводного ацетонітрилу і при перемішуванні додавали 0.005 моль калію тіоціанату, суміш нагрівали 30 хв при 60°C. Потім додавали 0.0034 моль 5-метил-1,2-оксазол-3-аміну **2.34**, суміш нагрівали при перемішуванні протягом 2 годин і виливали у воду. Осад відфільтровували, промивали кількома порціями води і очищали перекристалізацією з етанолу.

N-[3-(2-оксопропіл)-1,2,4-тіадіазол-5-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.36**. Вихід 64%, Тпл 108–109°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 13.79 (с, 1Н, NH), 7.91 (с, 1Н, бензофуран), 7.83 (д, *J* = 7.6 Гц, 1Н, бензофуран), 7.71 (д, *J* = 8.2 Гц, 1Н, бензофуран), 7.51 (т, *J* = 7.8 Гц, 1Н, бензофуран), 7.35 (т, *J* = 7.3 Гц, 1Н, бензофуран), 4.02 (с, 3Н, CH₂), 2.17 (с, 3Н, CH₃). Обчислено, %, C₁₄H₁₁N₃O₃S: С, 55.81; Н, 3.68; N, 13.95. Знайдено, %: С, 55.66; Н, 3.79; N, 13.88.

Загальна методика синтезу 5-R-2-метилфуран-3-карбоксамідів 246, 247.

До розчину 0.01 моль відповідного аміну **2.24** або **2.45** та 1 мл триетиламіну в 30 мл безводного діоксану додавали при перемішуванні 1.59 г (0.01 моль) відповідного 5-арил-2-метил-3-фууроїлхлориду **2.44a, b**. Суміш залишали на 0.5 год і розбавляли водою, осад відфільтровували, промивали водою.

5-(2,4-Дихлорофеніл)-N-(5-етил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-метил-3-фурамід 2.46. Вихід 76%, Тпл 240–241°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 12.62 (с, 1Н, NH), 8.10 (с, 1Н, C₆H₃), 7.84 (д, *J* = 8.6 Гц, 1Н, C₆H₃), 7.57 (д, *J* = 1.9 Гц, 1Н, C₆H₃), 7.47 – 7.42 (м, 1Н, C₆H₃), 3.03 (кв, *J* = 7.5 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.72 (с, 3Н, CH₃), 1.39 (т, *J* = 7.6 Гц, 3Н, CH₂CH₃). Обчислено, %, C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₂S: С, 50.27; Н, 3.43; N, 10.99. Знайдено, %: С, 50.36; Н, 3.48; N, 11.11.

5-(2,5-Дихлорофеніл)-2-метил-N-1,3-тіазол-2-іл-3-фурамід 2.47. Вихід 71%, Тпл 247–248°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 12.37 (с, 1Н, NH), 8.16 (с, 1Н, C₆H₃), 7.82 (д, *J* = 2.1 Гц, 1Н, тіазол), 7.52 (д, *J* = 8.6 Гц, 1Н, C₆H₃), 7.47 (д, *J* = 3.5 Гц, 1Н, тіазол), 7.32 (дд, *J* = 8.5, 2.0 Гц, 1Н, C₆H₃), 7.10 (д, *J* = 3.4 Гц, 1Н, C₆H₃), 2.75 (с, 3Н, CH₃). Обчислено, %, C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂S: С, 51.01; Н, 2.85; N, 7.93. Знайдено, %: С, 51.08; Н, 2.79; N, 7.85.

Загальна методика отримання N-(R¹-феніл)-5-(R-феніл)-2-фурамідів 2.49a-к. Розчин відповідного 0.005 моль 5-арил-2-фууроїлхлориду **2.48a-e**, 0.005 моль ариламіну та 0.6 мл триетиламіну в 20 мл діоксану перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після цього суміш заливають 50 мл води. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою, сушили та кристалізували з етанолом-ДМФА.

5-(4-Фторфеніл)-N-(2-хлорофеніл)-2-фурамід 2.49a. Вихід 84%, Тпл 145–146°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.65 (с, 1H, NH), 7.97–7.93 (м, 2H, Ar), 7.81 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.50 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, Ar), 7.42–7.18 (м, 5H, Ar+Fu), 7.02 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, Fu). Обчислено, %, C₁₇H₁₁ClFNO₂: C, 64.67; H, 3.51; N, 4.44. Знайдено, %: C, 64.87; H, 3.42; N, 4.55.

N-(2-метоксифеніл)- 5-(4-фторфеніл)-2-фурамід 2.49b. Вихід 84%, Тпл 118–120°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.09 (с, 1H, NH), 8.01 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Ar), 7.94 – 7.87 (м, 2H, Ar), 7.30 – 7.21 (м, 2H, Ar+Fu), 7.15–6.91 (м, 4H, Ar+Fu), 3.94 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₈H₁₄FNO₃: C, 69.45; H, 4.53; N, 4.50. Знайдено, %: C, 69.57; H, 4.62; N, 4.65.

N-(2,5-диметилфеніл)-5-(4-фторфеніл)-2-фурамід 2.49c. Вихід 88%, Тпл 114–115°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.66 (с, 1H, NH), 7.98 (дд, *J* = 8.9, 5.4 Гц, 2H, Ar), 7.24 – 7.16 (м, 4H, Ar+Fu), 7.12 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 6.97 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, Fu), 6.95 (с, 1H, Ar), 2.33 (с, 3H, CH₃), 2.23 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₉H₁₆FNO₂: C, 73.77; H, 5.21; N, 4.53. Знайдено, %: C, 73.90; H, 5.09; N, 4.41.

5-[2-(трифторметил)феніл]-N-феніл-2-фурамід 2.49d. Вихід 85%, Тпл 112–113°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.95 (с, 1H, NH), 8.06 (д, *J* 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.85 – 7.72 (м, 4H, Ar), 7.62 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.42 – 7.37 (м, 1H, Fu), 7.31 (т, *J* = 8.0 Гц, 2H, Ar), 7.07 (дд, *J* = 10.5 Гц, 4.2 Гц, 2H, Ar), 6.88 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, Fu). Обчислено, %, C₁₈H₁₂F₃NO₂: C, 65.26; H, 3.65; N, 4.23. Знайдено, %: C, 65.39; H, 3.70; N, 4.11.

N-(2-метилфеніл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фурамід 2.49e. Вихід 75%, Тпл 72–73°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.44 (с, 1H, NH), 8.06 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.84 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 7.76 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H, Ar), 7.61 (с, 1H, Ar), 7.49 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.33 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, Fu), 7.27 – 7.09 (м, 3H, Ar), 6.91 (д, *J* = 3.7 Гц, 1H, Fu), 2.29 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, C₁₉H₁₄F₃NO₂: C, 66.09; H, 4.09; N, 4.06. Знайдено, %: C, 66.21; H, 4.00; N, 4.23.

5-[2-(Трифторметил)феніл]-N-(2-фторфеніл)-2-фурамід 2.49f. Вихід 71%, Тпл 86–87°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 9.52 (с, 1H, NH), 8.03 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H, Ar), 7.86 (т, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.77 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Ar), 7.63 (т, *J* =

7.5 Гц, 1H, Ar), 7.41 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, Fu), 7.23 – 7.18 (м, 3H, Ar), 6.93 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, Fu). Обчислено, %, $C_{18}H_{11}F_4NO_2$: C, 61.90; H, 3.17; N, 4.01. Знайдено, %: C, 62.07; H, 3.08; N, 4.15.

5-[2-(Трифторметил)феніл]-N-(2-хлорофеніл)-2-фурамід 2.49g. Вихід 83%, Тпл 93–94°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 9.26 (с, 1H, NH), 8.08 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.98 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.86 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.77 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.65 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.48 (дд, $J = 8.0$ Гц, 1.4 Гц, 1H, Ar), 7.43 – 7.32 (м, 2H, Ar+Fu), 7.23 – 7.17 (м, 1H, Ar), 6.97 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, Fu). Обчислено, %, $C_{18}H_{11}ClF_3NO_2$: C, 59.11; H, 3.03; N, 3.83. Знайдено, %: C, 59.30; H, 2.95; N, 3.89.

5-(2,6-Дихлорофеніл)-N-(4-метоксифеніл)-2-фурамід 2.49h. Вихід 78%, Тпл 128–130°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 9.87 (с, 1H, NH), 7.63 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 7.58 – 7.47 (м, 3H, Ar), 7.37 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, Fu), 6.84 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.70 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, Fu), 3.76 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$: C, 59.69; H, 3.62; N, 3.87. Знайдено, %: C, 59.81; H, 3.49; N, 3.99.

5-(4-Метил-2-нітрофеніл)-N-(2-хлорофеніл)-2-фурамід 2.49i. Вихід 91%, Тпл 213–214°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 10.83 (с, 1H, NH), 8.07 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, Ar), 7.99 (с, 1H, Ar), 7.85 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.59 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, Fu), 7.49 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.40 – 7.30 (м, 3H, Ar), 7.20 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, Fu), 3.82 (с, 3H, CH₃). Обчислено, %, $C_{18}H_{13}ClN_2O_4$: C, 60.60; H, 3.67; N, 7.85. Знайдено, %: C, 60.78; H, 3.49; N, 7.98.

N-(4-ацетилфеніл)-5-(4-хлоро-2-нітрофеніл)-2-фурамід 2.49j. Вихід 87%, Тпл 223–224°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 10.31 (с, 1H, NH), 8.12 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 8.04 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H, Ar), 7.96 – 7.82 (м, 5H, Ar), 7.47 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, Fu), 6.87 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, Fu), 2.54 (с, 3H). Обчислено, %, $C_{19}H_{13}ClN_2O_5$: C, 59.31; H, 3.41; N, 7.28. Знайдено, %: C, 59.43; H, 3.25; N, 7.34.

5-(2-Нітро-4-хлорофеніл)-N-(2-хлорофеніл)-2-фурамід 2.49k. Вихід 76%, Тпл 145–146°C. 1H ЯМР: δ , м.ч.: 9.37 (с, 1H, NH), 8.10 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 8.03 (с, 1H, Ar), 7.94 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.81 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, Ar), 7.49 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.40 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, Fu), 7.35 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.21 (т, $J = 7.8$

Гц, 1H, Ar), 7.01 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, Fu). Обчислено, %, $C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_4$: C, 54.13; H, 2.67; N, 7.43. Знайдено, %: C, 54.24; H, 2.53; N, 7.56.

Загальна методика одержання 4-(5-арил-2-фуроїл)морфолінів 2.51a-e. 0.005 моль розчин відповідного хлорангідриду **2.48a, c, f-h** у 20 мл діоксану та морфоліну (0.001 моль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Далі суміш заливали 50 мл води. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою, сушили та кристалізували з етанолу-ДМФА.

4-[5-(4-Фторфеніл)-2-фуроїл]морфолін 2.51a. Вихід 85%, $T_{пл}$ 116–117°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 7.87 – 7.77 (м, 2H, ArH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, ArH), 7.13 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.09 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 3.73 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.66 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, $C_{15}H_{14}FNO_3$: C, 65.45; H, 5.13; N, 5.09. Знайдено, %: C, 65.58; H, 5.17; N, 5.14.

4-[5-(4-Нітрофеніл)-2-фуроїл]морфолін 2.51b. Вихід 82%, $T_{пл}$ 191–192°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.31 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, ArH), 8.02 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, ArH), 7.44 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.21 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 3.74 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.67 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, $C_{15}H_{14}N_2O_5$: C, 59.60; H, 4.67; N, 9.27. Знайдено, %: C, 59.51; H, 4.63; N, 9.33.

4-[5-(2,5-Дихлорофеніл)-2-фуроїл]морфолін 2.51c. Вихід 91%, $T_{пл}$ 105–106°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 7.83 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, 6-Н_{ArH}), 7.63 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, 3-Н_{ArH}), 7.48 (дд, $J = 8.6, 2.4$ Гц, 1H, 4-Н_{ArH}), 7.30 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.18 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 3.72 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.66 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, $C_{15}H_{13}Cl_2NO_3$: C, 55.24; H, 4.02; N, 4.29. Знайдено, %: C, 55.12; H, 3.97; N, 4.32.

4-[5-(2,6-Дихлорофеніл)-2-фуроїл]морфолін 2.51d. Вихід 87%, $T_{пл}$ 103–104°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 7.83 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.48 (дд, $J = 8.6, 2.4$ Гц, 1H), 7.30 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.17 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 3.72 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.66 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, $C_{15}H_{13}Cl_2NO_3$: C, 55.24; H, 4.02; N, 4.29. Знайдено, %: C, 55.11; H, 3.96; N, 4.21.

4-[5-(2-Нітро-4-хлорофеніл)-2-фуроїл]морфолін 2.51e. Вихід 93%, Тпл 135–136°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 8.18 (с, 1H, 3-НArH), 7.96 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, 5-НArH), 7.87 (д, *J* = 8.4 Гц, 1H, 6-Н ArH), 7.19 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.17 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 3.63 (ш.с., 8H, 4×CH₂). Обчислено, %, C₁₅H₁₃ClN₂O₅: C, 53.50; H, 3.89; N, 8.32. Знайдено, %: C, 53.39; H, 3.84; N, 8.37.

Загальна методика отримання 4-[(5-арил-2-фурил)карбонотіол]морфолінів 2.51f-к. Суміш 0.01 моль арилфурфуралів **2.50a-f**, 0.013 моль морфоліну та 0.32 г (0.01 моль) дрібнодисперсного порошку сірки в 20 мл ДМФА перемішували при 100°C протягом 6 годин. Охолоджену реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) і утворений осад відфільтровували та перекристалізували з етанолу-DMFA.

4-[[5-(4-Ізопропілфеніл)-2-фурил]карбонотіол]морфолін 2.51f. Вихід 65%, Тпл 65–66°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 7.69 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, ArH), 7.34 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, ArH), 7.15 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.03 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 4.14 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.75 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O), 2.92 (м, *J* = 6.8 Гц, 1H, CHMe₂), 1.21 (д, *J* = 6.8 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). Обчислено, %, C₁₈H₂₁NO₂S: C, 68.54; H, 6.71; N, 4.44; S, 10.16. Знайдено, %: C, 68.67; H, 6.79; N, 4.51; S, 10.22.

4-[[5-(2-Фторфеніл)-2-фурил]карбонотіол]морфолін 2.51g. Вихід 73%, Тпл 89–90°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 7.82 (дт, *J* = 8.0, 1.6 Гц, 1H, ArH), 7.42–7.34 (м, 1H, ArH), 7.33 – 7.20 (м, 2H, ArH), 7.14 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 6.91 (т, *J* = 3.6 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 4.17 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.79 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, C₁₅H₁₄FNO₂S: C, 61.84; H, 4.84; N, 4.81; S, 11.01. Знайдено, %: C, 61.72; H, 4.78; N, 4.88; S, 10.92.

4-[[5-(4-Бромфеніл)-2-фурил]карбонотіол]морфолін 2.51h. Вихід 82%, Тпл 142–143°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 7.72 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, ArH), 7.66 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, ArH), 7.17 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.14 (д, *J* = 3.6 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 4.14 (ш.с., 4H, (CH₂)₂N), 3.75 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, C₁₅H₁₄BrNO₂S: C, 51.15; H, 4.01; N, 3.98; S, 9.10. Знайдено, %: C, 51.02; H, 3.96; N, 4.05; S, 9.16.

4-[[5-(2,6-Дихлорофеніл)-2-фурил]карбонотіоїл]морфолін **2.51i**. Вихід 69%, Тпл 120–121°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 7.68 – 7.61 (м, 2H, ArH), 7.58–7.51 (м, 1H, ArH), 7.18 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 6.84 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 4.22 (ш.с., 2H, CH₂N), 3.95 (ш.с., 2H, CH₂N), 3.72 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, C₁₅H₁₃Cl₂NO₂S: C, 52.64; H, 3.83; N, 4.09; S, 9.37. Знайдено, %: C, 52.51; H, 3.77; N, 4.14; S, 9.45.

4-[[5-(3,5-Дихлорофеніл)-2-фурил]карбонотіоїл]морфолін **2.51j**. Вихід 75%, Тпл 238–239°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 7.80 (с, 2H, ArH), 7.59 (с, 1H, ArH), 7.35 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.13 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 4.23 (ш.с., 2H, CH₂N), 4.01 (ш.с., 2H, CH₂N), 3.74 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, C₁₅H₁₃Cl₂NO₂S: C, 52.64; H, 3.83; N, 4.09; S, 9.37. Знайдено, %: C, 52.69; H, 3.89; N, 4.01; S, 9.46.

4-[[5-(4-нітро-2-хлорофеніл)-2-фурил]карбонотіоїл]морфолін **2.51k**. Вихід 81%, Тпл 142–143°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ, м.ч.: 8.40 (с, 1H, 3-Н_{ArH}), 8.28 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, 5-Н_{ArH}), 8.11 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, 6-Н_{ArH}), 7.52 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, 3-Н_{Фуран}), 7.19 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H, 4-Н_{Фуран}), 4.27 (ш.с., 2H, CH₂N), 3.99 (ш.с., 2H, CH₂N), 3.75 (ш.с., 4H, (CH₂)₂O). Обчислено, %, C₁₅H₁₃ClN₂O₄S: C, 51.07; H, 3.71; N, 7.94; S, 9.09. Знайдено, %: C, 51.16; H, 3.79; N, 7.82; S, 9.17.

2.4.2 Фармакологічні методи дослідження

Методика in vivo дослідження протизапальної активності [152, 153].

Усі процедури *in vivo* на тваринах відповідали стандартам «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких і наукових цілей» (Страсбург, 1985), Директиви Ради Європи № 2010/63 / ЄС і Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» зі змінами «440-ІХ від 14.01.2020. Тварин розділили методом випадкової вибірки по п'ять щурів у групі: одну групу залишали як контрольну, а дослідні групи використовували для визначення протизапальної активності, викликані відомим протизапальним лікарським засобом (1 дослідна група) та досліджуваними сполуками (інші дослідні групи). Експеримент проведено на нелінійних білих

щурах обох статей вагою 180-200 г. Перед експериментом щурів утримували у тваринницькому приміщенні за стандартних умов освітлення та температури на стандартній дієті. Для порівняння в аналогічних умовах вивчено протизапальний ефект відомого лікарського засобу – ібупрофену. Стандартний препарат – ібупрофен (50 мг/кг маси тіла) і досліджувані сполуки (50 мг/кг маси тіла) розчиняли в ДМСО і вводили внутрішньоочеревинно. Через 30 хвилин загальний набряк викликали з допомогою ін'єкції в асептичних умовах введенням 0,1 мл 2 % розчину карагеніну в фізіологічному розчині під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 години після введення карагеніну. Величину набряку вимірювали за кількістю витісненої з капсули онкометра води (у мл) при зануренні в неї лапки живого щура. Результати зменшення набряку лапи виражали як середнє ± стандартне відхилення та статистично порівнювали з контрольною групою. Гальмування запальної реакції виражали у відсотках зменшення об'єму лапи та розраховували за такою формулою: $\% \text{ Inhibition} = \frac{V_{\text{control}} - V}{V_{\text{control}}} \cdot 100\%$ де V_{control} – збільшення об'єму лапи в контрольній групі; V – збільшення об'єму лапи у тварин, яким вводили досліджувані речовини.

Методика in vitro дослідження протипухлинної активності [162].

Лінії людських пухлинних клітин панелі скринінгу раку вирощують в середовищі RPMI 1640, що містить 5% ембріональної телячої сироватки і 2 ммоль/л L-глутаміну. Для типового скринінгового експерименту клітини вносять в 96 мікротитрувальних чашок в 100 μ л середовища до густини від 5000 до 40000 клітин на чашку в залежності від часу подвоєння лінії клітин. Після внесення клітин чашки інкубують при 37°C, 5% CO₂, 95% повітря і 100% відносної вологості протягом 24 годин перед додаванням експериментальних препаратів.

Після 24 годин дві чашки кожної лінії клітин фіксують *in situ* за допомогою трихлороацетатної кислоти (ТСА), щоб відобразити кількість популяції кожної

клітинної лінії в момент додавання препарату (T_z). Експериментальні препарати розчиняють в ДМСО в 400-кратній концентрації і порівнянні з бажаною кінцевою максимальною концентрацією і зберігають замороженими перед використанням. Безпосередньо перед додаванням препарату аліквоту замороженого концентрату розморожують і розводять середовищем, що містить 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ гентаміцину, до концентрації вдвічі більшої порівняно з бажаною кінцевою. Додатково проводяться чотири десятикратні розведення, щоб забезпечити п'ять концентрацій плюс контрольну пробу. Аліквоти 100 μl цих розчинів різних розведень додають до відповідних мікротитрувальних чашок, що вже містять 100 μl середовища, отримуючи необхідну кінцеву концентрацію.

Після додавання препарату чашки інкубують ще 48 годин при 37°C , 5% CO_2 , 95% повітря і 100% відносної вологості. Для липких клітин пробу знищують додаванням холодного ТСА. Клітини фіксують *in situ* обережним додаванням 50 μl холодного 50% ТСА (кінцева концентрація – 10% ТСА) та інкубують 60 хв при 4°C . Залишки, що спливли, відкидають, а чашки промивають 5 разів водою і сушать повітрям. До кожного зразка додають 0.4% розчин сульфородаміну Б в 1%-ій оцтовій кислоті, і чашки витримують 10 хв при кімнатній температурі. Після зафарбовування незв'язаний барвник видаляють промиванням 1% оцтовою кислотою 5 разів, чашки висушують. Зв'язаний барвник потім розчиняють 10 мМ тризма-основою, а абсорбат зчитується автоматизованим детектором при довжині хвилі 515 нм. Використовуючи сім вимірювань: початковий час (T_z), контрольний ріст (C) і тестовий ріст в присутності 5 різних концентрацій препарату (T_i), відсоток росту розраховують для кожної з концентрацій. Відсоток інгібування росту розраховується як: $[(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100$ для концентрацій, для яких $T_i \geq T_z$; $[(T_i - T_z)/T_z] \times 100$ для концентрацій, для яких $T_i < T_z$.

Методика in vitro дослідження антибактеріальної активності [176].

Усі бактерії, *S. aureus* (штам ATCC 43300, MRSA), *E. coli* (штам ATCC 25922, контрольний штам FDA), *K. pneumoniae* (штам ATCC 700603, MDR), *A. baumannii* (штам ATCC 19606, типовий штам), *P. aeruginosa* (штам ATCC 27853,

штам контролю якості) культивували в бульйоні Мюллера Гінтона з регулюванням катіонів (Cation-adjusted Mueller Hinton broth, CAMHB) при 37°C протягом ночі. Потім зразок кожної культури розводили у 40 разів свіжим бульйоном та інкубували при 37 °C протягом 1.5–3 годин. Отримані культури розбавляли і вимірювали колонієутворюючу одиницю КУО/мл (Colony forming unit, CFU) при OD600 (optical density (OD)), потім додають у кожну лунку планшетів, що містять сполуку, одержуючи щільність клітин 5×10^5 КУО/мл і загальний об'єм 50 мкл. Усі чашки накривали та інкубували при 37°C протягом 18 год без струшування. Аналіз *in vitro*: пригнічення росту бактерій визначали вимірюванням поглинання при 600 нм (OD600), за допомогою монохроматорного зчитувача пластин Tecan M1000 Pro. Відсоток пригнічення росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на тому самому планшеті як еталони. Відсоток пригнічення росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (лише середовище) і позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на одному планшеті. МІК визначали як найнижчу концентрацію, при якій ріст повністю інгібувався, що визначається як інгібування $\geq 80\%$. Весь скринінг виконувався як дві репліки, з обома репліками на різних чашках для аналізу, але з одного посіву та виконувався в одному експерименті скринінгу (мікробна інкубація). Проводився Z-Score статистичний аналіз.

Методика in vitro дослідження протигрибкової активності [176].

Штами грибів *S. albicans* (штам ATCC 90028, CLSI порівняння) і *S. neoformans* (штам ATCC 208821, штам типу Н99) культивували протягом 3 днів на Yeast Extract-Peptone Dextrose (YPD) agar при 30 °C. Дріжджову суспензію від 1×10^6 до 5×10^6 КУО/мл (як визначено при OD530) готували з п'яти колоній. Згодом суспензію розбавляли та додавали в кожну лунку планшетів, що містять сполуку, одержуючи кінцеву щільність клітин суспензії грибів $2.5 \cdot 10^3$ КУО/мл і загальний об'єм 50 мкл. Усі планшети накривали та інкубували при 35°C протягом 36 годин без струшування. Аналіз *in vitro*: інгібування росту *S. albicans*

визначали вимірюванням поглинання при 630 нм (OD630), тоді як інгібування росту *C. neoformans* визначали вимірюванням різниці при поглинанні між 600 і 570 нм (OD600–570), після додавання резазурину (0.001% кінцевої концентрації) та інкубації при 35 °С протягом 2 годин. Абсорбцію вимірювали за допомогою пристрою для зчитування пластин Biotek Multiflo Synergy HTX. В обох випадках відсоток пригнічення росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (гриби без інгібіторів) на тому самому планшеті. МІК визначали як найнижчу концентрацію, при якій ріст повністю інгібувався, що визначається інгібуванням $\geq 80\%$ для *C. albicans* і інгібуванням $\geq 70\%$ для *C. neoformans*. Нижчий поріг до даних для *C. Neoformans* був застосований через вищу дисперсію в рості та інгібуванні. Весь скринінг виконувався як дві репліки, з обома репліками на різних чашках для аналізу, але з одного посіву та виконувався в одному експерименті скринінгу (мікробна інкубація). Проводився Z-Score статистичний аналіз.

Методика in vitro дослідження цитотоксичності [176].

Цитотоксичну дію *in vitro* оцінювали на лінії клітин ембріональної нирки людини HEK293 за концентрацією, яка викликала 50% загибель клітин (CC₅₀). Інгібування росту клітин оцінювали за флуоресценцією після додавання резазурину (5 мкл, 25 мкг/мл; кінцева концентрація 2.3 мкг/мл) та інкубація протягом 3 годин при 37°C і 5% CO₂. Інтенсивність флуоресценції виміряно на монохромному мікропланшетному рідері Tecan M1000 Pro з використанням автоматичного розрахунку посилення. Тамоксифен використовувався як позитивний стандарт цитотоксичності.

Методика in vitro дослідження гемолітичної дії [176].

Дослідження гемолітичної дії (Hc₁₀, концентрація при 10% гемолітичної активності) оцінювали за абсорбцією при 405 нм супернатанту, який утворився після інкубації планшетів (37°C, 1 год), що містили досліджувані сполуки разом із відмитими клітинами крові людини, та подальшого центрифугування (1000 об/хв,

10 хв). Поглинання вимірювали на Tecan M1000 Pro monochromic microplate reader. Мелітін використовували як позитивний гемолітичний стандарт.

Висновки до розділу 2

1. Здійснено синтез комбінаторних бібліотек амідів 2,4-диметил- та 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот, бензофуран-2-карбонової кислоти, 5-арил-2-метилфуран-3-карбонової кислоти та 5-арил-2-фуранкарбонової кислоти. За допомогою реакції Вільгеродта-Кіндлера отримано біоізостерні тіоаміди 5-арил-2-фуранкарбонової кислоти.
2. Для 2,4-диметил- та 2,5-диметил-3-фурамідів досліджено протизапальну активність на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Ідентифіковано метил 2-[(2,4-диметил-3-фуроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат та 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід як сполуки, активність яких перевищує дію класичного препарату ібупрофену зі значеннями 112.9% та 114.2% по відношенню до нього.
3. Для 2,4-диметил-*N*-арилфуран-3-карбоксамідів, 2,5-диметил-*N*-арилфуран-3-карбоксамідів та 2,5-диметил-*N*-[5-(*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамідів спостерігається кореляція *in silico* докінгових та *in vivo* експериментальних досліджень протизапальної активності. Це створює передумови для подальшого комп'ютерного прогнозування подальших дослідження серед сполук цього класу.
4. Встановлено, що 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід володіє відчутним протизапальним та протипухлинним ефектом, і є багатообіцяючим об'єктом для подальших досліджень, оскільки запальні процеси є однією з причин онкологічних захворювань.
5. Ідентифіковано *N*-[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміди як перспективний клас сполук з високою протипухлинною

дією зі значенням MG-MID 2.03 – 8.95 мкМ. Встановлено, що найбільш активні похідні *N*-[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду виявляють селективну дію по відношенню до епітеліального раку кишківника та раку ЦНС.

6. Ідентифіковано три високоактивні похідні 5-[2-(трифторметил)феніл]-*N*-(арил)-2-фурамідів (арил: феніл, 2-метилфеніл та 2-фторфеніл), що проявляють протигрибкову активність щодо штаму грибка *C. neoformans* ATCC 208821. Встановлено ключову роль *орто*-трифторметилфенільної групи в п'ятому положенні фуранового циклу для прояву біологічної активності.
7. Виявлено для низки амідів та тіоамідів на основі 5-арил-2-карбонових кислот та морфоліну високу протигрибкову активність щодо штаму *C. neoformans* ATCC 208821.

За матеріалами розділу 2 опубліковано праці [134, 142-146, 169, 170, 175, 181, 182].

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 3-ФУРАН-2-ІЛАКРИЛОНІТРИЛУ

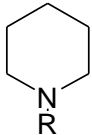
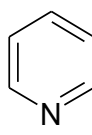
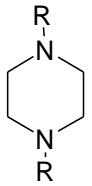
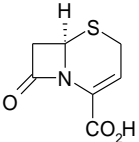
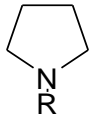
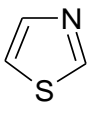
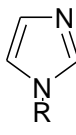
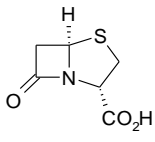
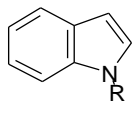

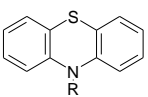

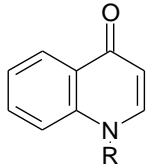
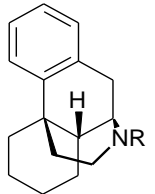
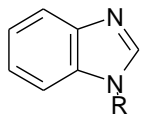
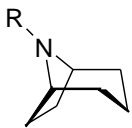
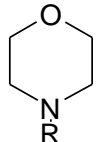
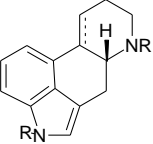
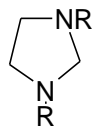
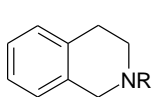
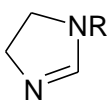
Нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки є найбільш важливими в дизайні ліків. Відповідно до аналізу, проведеного *Vitaku et al* [183] у молекулах з низькою молекулярною масою, схвалених FDA США, *N*-гетероцикли є найпоширенішими структурними скелетами фармацевтичних препаратів на ринку. Дійсно, приблизно 84% від загальної кількості лікарських засобів містять принаймні один атом нітрогену, тоді як 59% містять принаймні один нітрогенвмісний гетероцикл [183]. Крім того, у аналізі, проведеному Мартінсом зі співавторами [184] щодо онкологічних препаратів, схвалених FDA у 2010-2015 р.р., відзначено використання гетероциклів у дизайні ліків. За цей час 26 із 40 схвалених препаратів містили у своєму складі нітрогенвмісні гетероциклічні фрагменти. Нітрогенвмісні гетероциклічні сполуки також широко розповсюджені серед лікарських засобів (наявні у 26 % всіх лікарських засобів).

Автори роботи [183] класифікували 640 фармацевтичних препаратів, що містять нітрогенвмісний гетероцикл, та визначили найпоширеніші. У таблиці 3.1 показано найбільш поширені нітрогенвмісні гетероциклічні фрагменти в порядку зменшення частоти наявності у лікарських засобах. Як можна побачити, в першій двадцятці знаходяться тіазольний та бензімідазольні цикли.

На рис. 3.1 показано діаграми розповсюдження п'яти- та шестичленних азагетероциклів серед лікарських засобів, що підтверджує актуальність пошуку лікарських засобів серед цього класу сполук [183, 185, 186].

Таблиця 3.1

**Топ найпоширеніших нітрогеновмісних гетероциклів
у препаратах, схвалених FDA США [183]**

 72 Піперидин	 62 Піридин	 59 Піперазин	 41 Цефем	 37 Піролідин	 30 Тіазол	 24 Імідазол
 22 Пенам	 17 Індол	 16 Тетразол	 16 Фенотіазин	 16 Піримідин	 14 4-Хінолінон	 14 Морфін
 13 Бензімідазол	 13 Тропан	 12 Морфолін	 12 Ерголін	 11 Імідазолідин	 11 Тетрагідроізохінолін	 10 Імідазолін

*цифра означає число лікарських препаратів з нітрогеновмісними гетероциклами

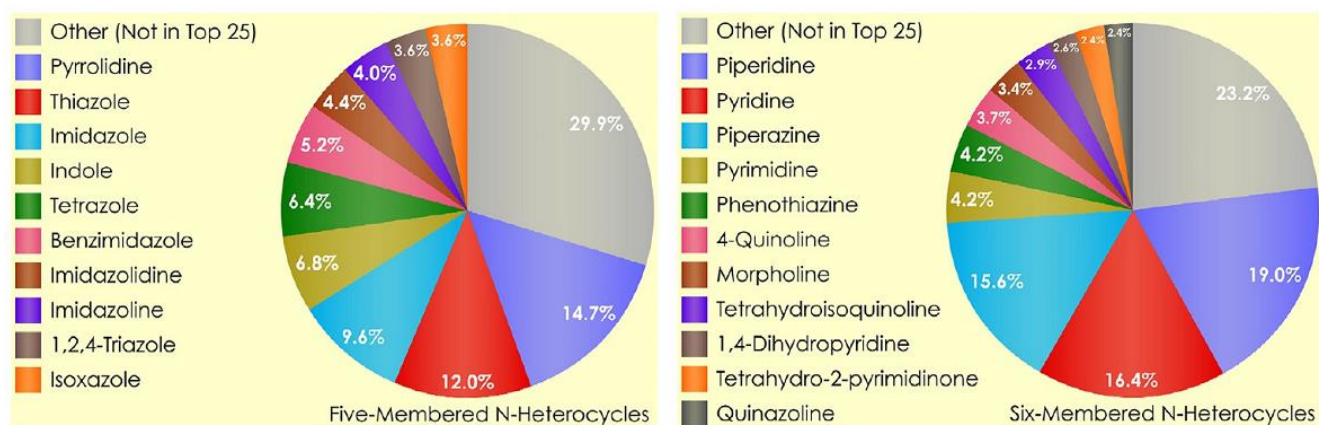
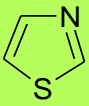
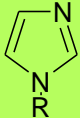
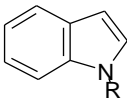
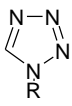
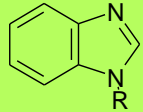


Рис. 3.1 Розподіл п'яти- та шестичленних нітрогеновмісних гетероциклів [183, 185, 186]

Згідно з роботою [183], серед п'ятичленних гетероциклів найбільш поширені тiazольний, імідазольний та бензімідазольний, що підкреслює важливість пошуку лікарських препаратів серед цього класу гетероциклів (рис. 3.2).

				
30 Тіазол	24 Імідазол	17 Індол	16 Тетразол	13 Бензімідазол

*цифра означає число лікарських препаратів з даним нітрогеновмісним гетероциклом

Рис. 3.2. Найпоширеніші п'ятичленні ароматичні нітрогеновмісні гетероцикли [183]

Дизайн ліків з нітрильною функцією має одне суттєве обмеження. Такі сполуки не повинні володіти здатністю елімінувати ціанід аніон. Цим вимогам відповідають похідні з 3-фуран-2-ілакрилонітрильним фрагментом у молекулі.

Об'єктом наших досліджень були 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрилонітрили та 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрилонітрили. Особливістю цих сполук є те, що всі вони містять у своїй структурі привілейований фрагмент [159, 187-190] (імідазольний, тiazольний та хіназоліновий), а також є акцепторами Міхаеля [191-193]. Нітрильна група в цих сполуках міститься біля подвійного зв'язку, в результаті чого елімінування ціанід аніону не спостерігається в біологічних середовищах, що дозволяє уникнути токсичності, яку спричиняє цей йон.

Автори дослідження [194] ідентифікували 2-арилакрилонітрил фармакофор з протипухлинною активністю (структура **I** (рис. 3.3)).

Розвиваючи дані дослідження, ми здійснили його модифікацію шляхом заміни арильного фрагмента на бензотіазольний (структура **II**), 4-арилтіазольний (структура **III**), бензімідазольний (структура **IV**) та хіназоліновий (структура **V**) цикли (рис. 3.3). Це викликає появу додаткових донорів і акцепторів водневого зв'язку, які можуть сприяти зв'язуванню ліганду з мішенню.

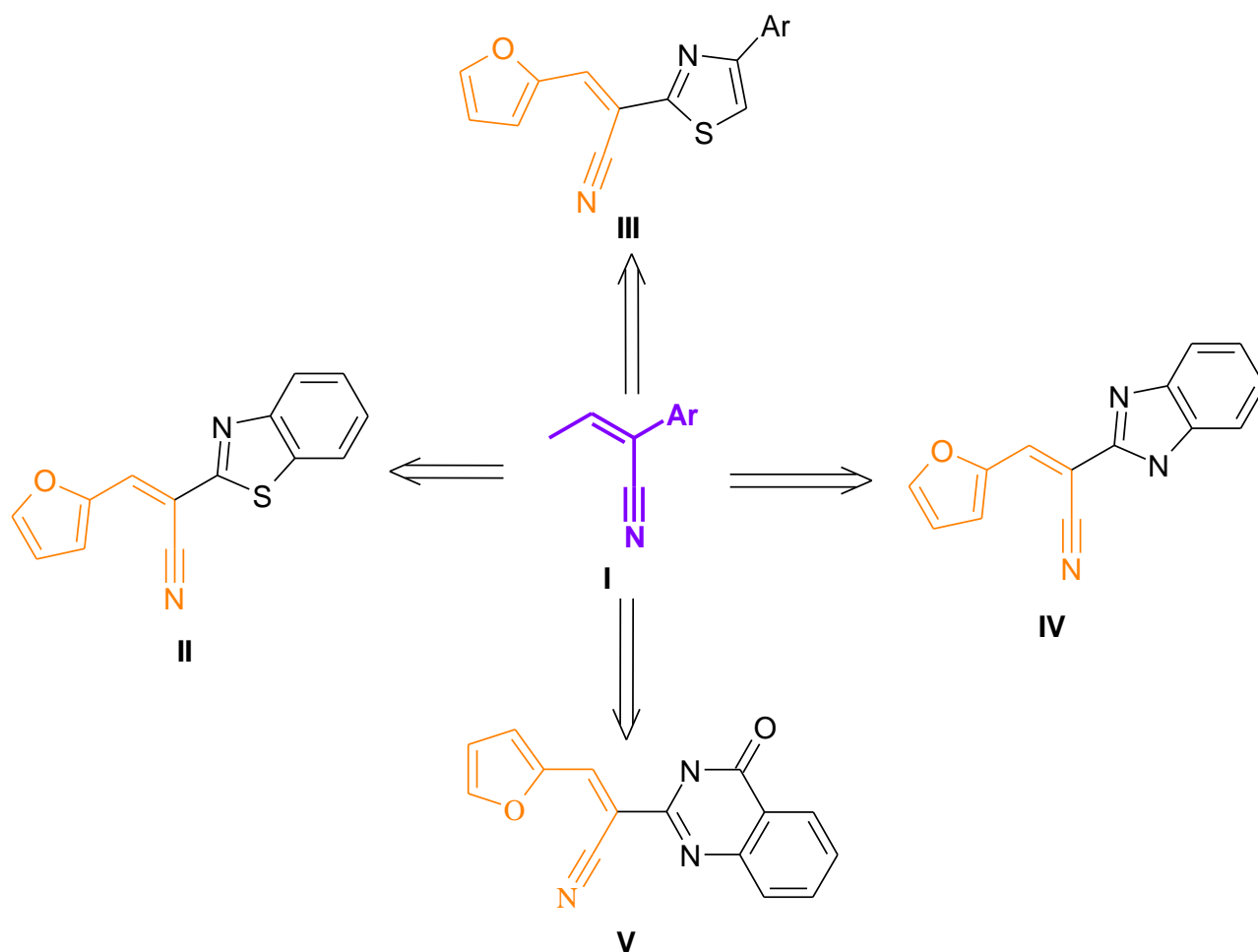


Рис. 3.3 Дизайн бібліотеки синтезу 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-, та 2-бензтіазол-2-іл-3-(фуран-2-іл)акрилонітрилів, 3-(фуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, 3-(фуран-2-іл)-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-акрилонітрилів.

Вихідними речовинами для синтезу вищезгаданих сполук слугували: бензімідазолацетонітрил **3.1**, бензтіазолілацетонітрил **3.2**, 4-арилтіазолілацетонітрили **3.3a, b** та їхні фурановий **3.4** і тіофеновий **3.5** біоізостери, а також хіназолілацетонітрил **3.6** (рис. 3.4).

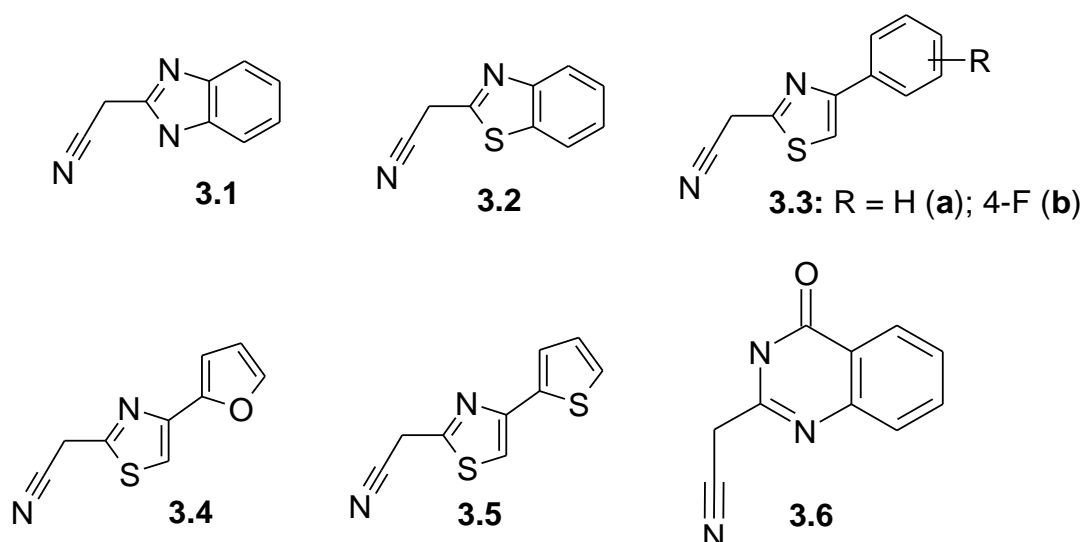


Рис. 3.4. Гетерилацетонітрили як вихідні речовини в дизайні 3-(фуран-2-іл)акрилонітрилів.

(1*H*-бензімідазол-2-іл)ацетонітрил **3.1** був синтезований взаємодією *орто*-фенілендіаміну **3.8** з ціаноцтовим естером **3.7** [195], а бензтіазол-2-ілацетонітрил **3.2** – реакцією 2-меркаптоаніліну **3.10** з малонодинітрилом **3.9** (рис. 3.5) [196].

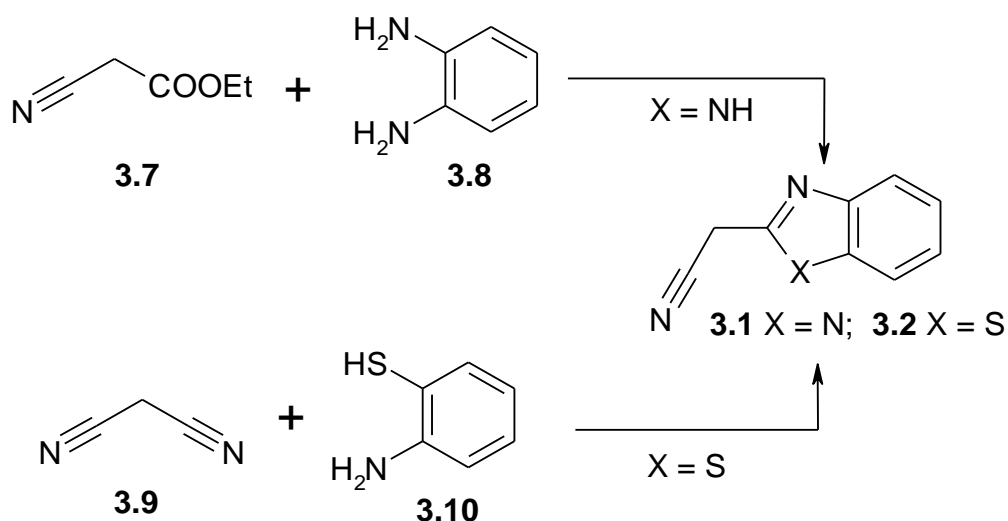
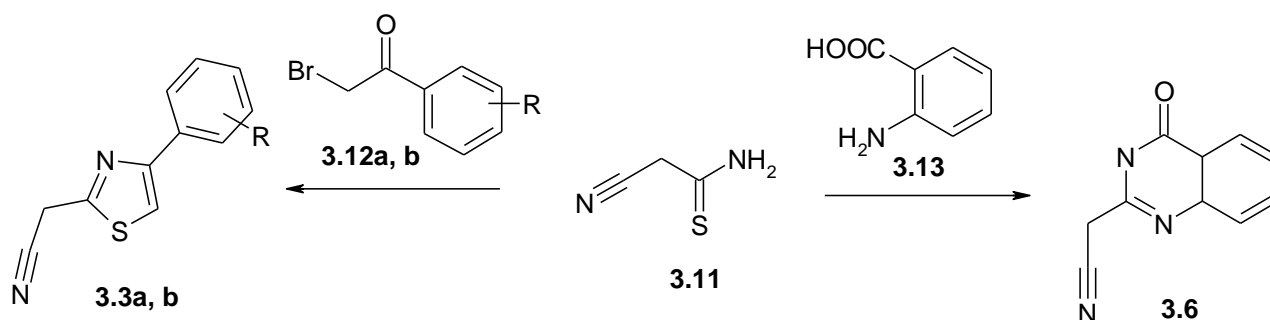


Рис. 3.5. Синтез бензімідазол- та бентіазолілацетонітрилів.

Як інші стартові реагенти використовували бромоацетофенони **3.12a, b** та антранілову кислоту **3.13**. Вони були перетворені в гетарилацетонітрили **3.3 a, b** і **3.6** реакцією з ціанотіоацетамідом **3.11** (рис. 3.6) згідно з методикою, описаною в роботі [197].



3.3, 3.12: R = H (a), 4-F (b)

Рис. 3.6. Синтез (4-оксо-3,4,4а,8а-тетрагідро-хіназолін-2-іл)-ацетонітрилу **3.6**.

При використанні бромоацетилфурану **3.14** та бромоацетилтіофену **3.15** ортимано і гетероциклічні аналоги **3.4** та **3.5** (рис. 3.7).

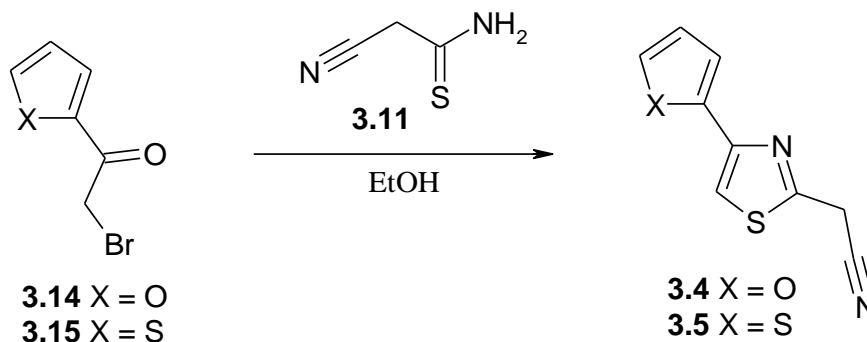
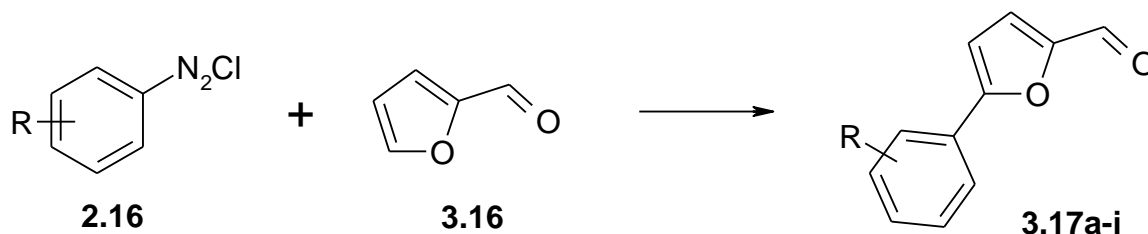


Рис. 3.7. Синтез (4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)- **3.4** та (4-тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)-**3.5** ацетонітрилів.

Інші ключові реагенти – 5-арилфурфуроли **3.17a-e** (рис. 3.8) одержували реакцією солей арендіазонію **2.16** з фурфуролом **3.16** в умовах реакції Меєрвейна за методикою [147].



3.17: R = H (a); 4-CH₃ (b); 2-F (c); 2-Cl (d); 4-Cl (e); 4-Br (f);
3-CF₃ (g); 2,5-Cl₂ (h); 3,4-Cl₂ (i)

Рис. 3.8. Синтез 5-арилфурфуролів.

Синтез цільових 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)- **3.18a-c** та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів **3.19a-d** (рис 3.9) здійснювали за допомогою реакції Кневенагеля 5-арилфурфуролів **3.17a-f** з (1*H*-бензімідазол-2-іл)ацетонітрилом **3.1** та бензтіазол-2-ілацетонітрилом **3.2** в середовищі киплячого спирту в присутності піперидину як основи [198-201]. Відбувається нуклеофільне приєднання активного водню з ацетонітрильної частини з карбонільною групою заміщених альдегідів з наступним видаленням води з утворенням 2-азагетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрилів **3.18a-c** та **3.19a-d** як кінцевих сполук. На цьому етапі слабоосновний піперидин використовується в каталітичній кількості. Подібна реакція описана в роботах [202-204].

Виходи продуктів реакції становили 81 – 92%.

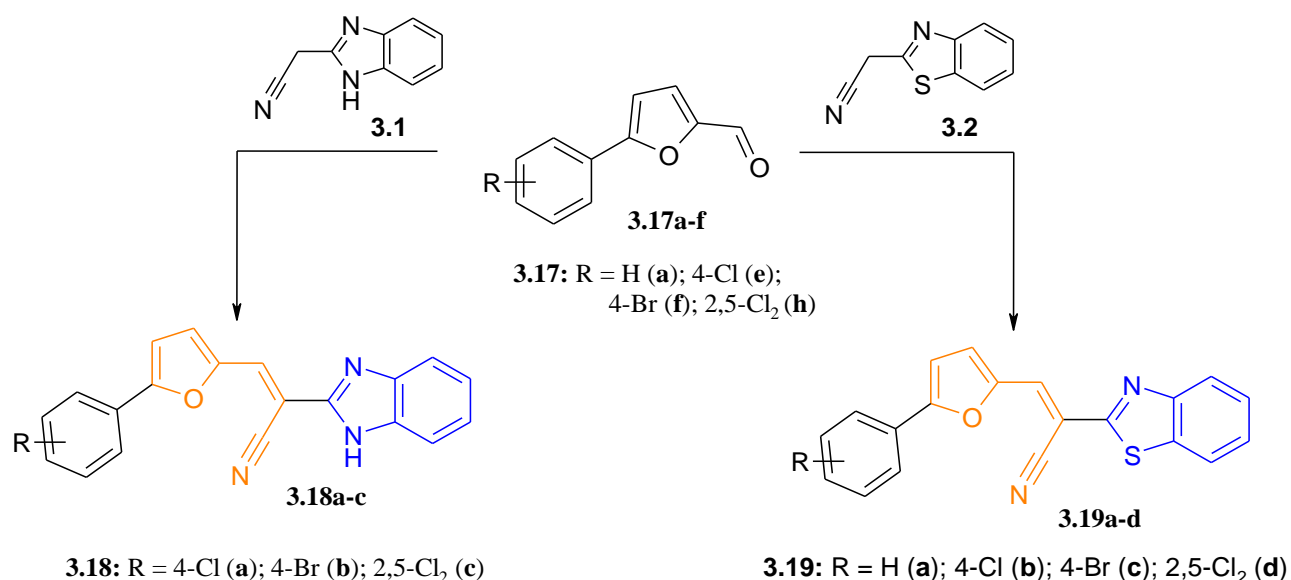


Рис. 3.9. Синтез 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)- **3.18a-c** та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів **3.19a-d**.

Отримані арилфурфуриліденові похідні **3.18a-c** та **3.19a-d** світлооранжевого кольору, розчинні в ДМФА та ДМСО, практично нерозчинні в неполярних розчинниках і воді. Їх будова доведена за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. Зокрема сигнали СН= групи – у вигляді синглету при 8.14 – 8.21 м. ч., а NH у сполуках **3.18a-c** при 13.01 – 13.02 м. ч.

За аналогічною схемою отримували і сполуки **3.20a-d** та **3.21a-e** (рис. 3.10) [205, 200, 201]. Реакцію також проводили в середовищі киплячого етанолу в присутності піперидину як основи.

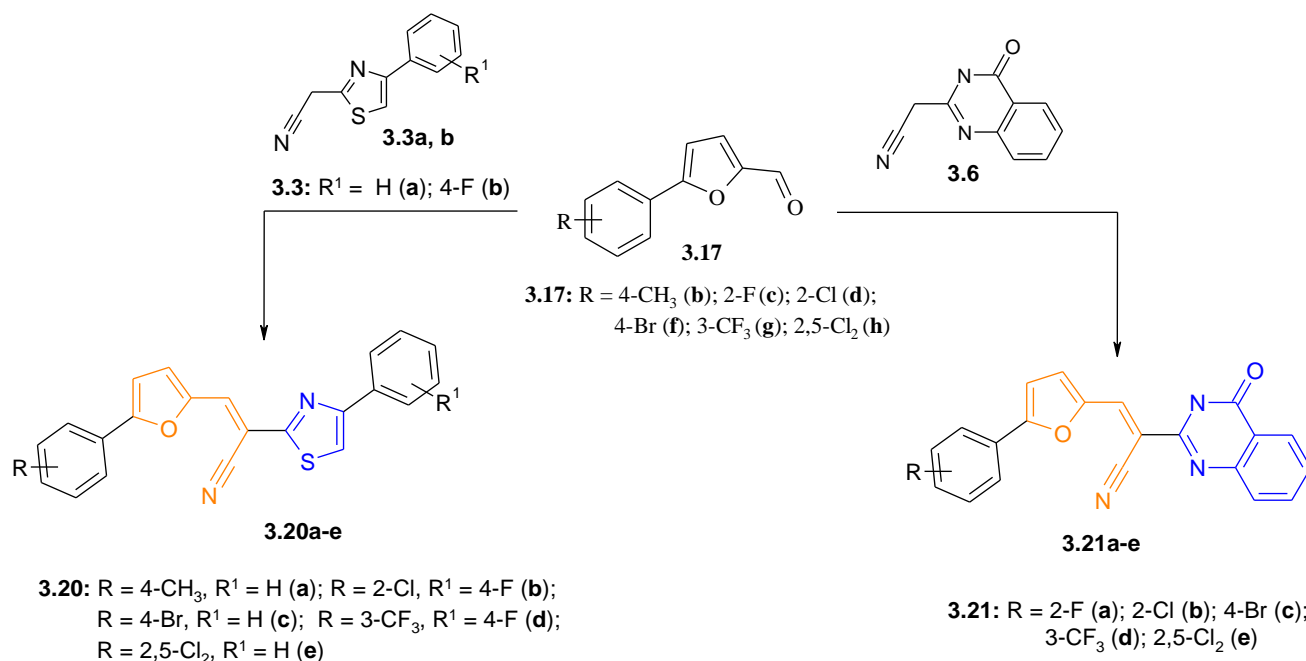


Рис. 3.10. Синтез 2-[4-арилтіазол-2-іл]-3-[5-арилфуран-2-іл]акрилонітрилів **3.20a-e** та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-акрилонітрилів **3.21a-e**.

За вищезгаданим підходом синтезували і похідні, що містять ансамбль гетероциклічних фрагментів (рис. 3.11): 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)-акрилонітрилу **3.22**, 3-(5-арилфуран-2-іл)-2-(4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)- **3.23a-g** та 3-(5-арилфуран-2-іл)-2-(4-тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)- **3.24a, b** акрилонітрилів [206-209].

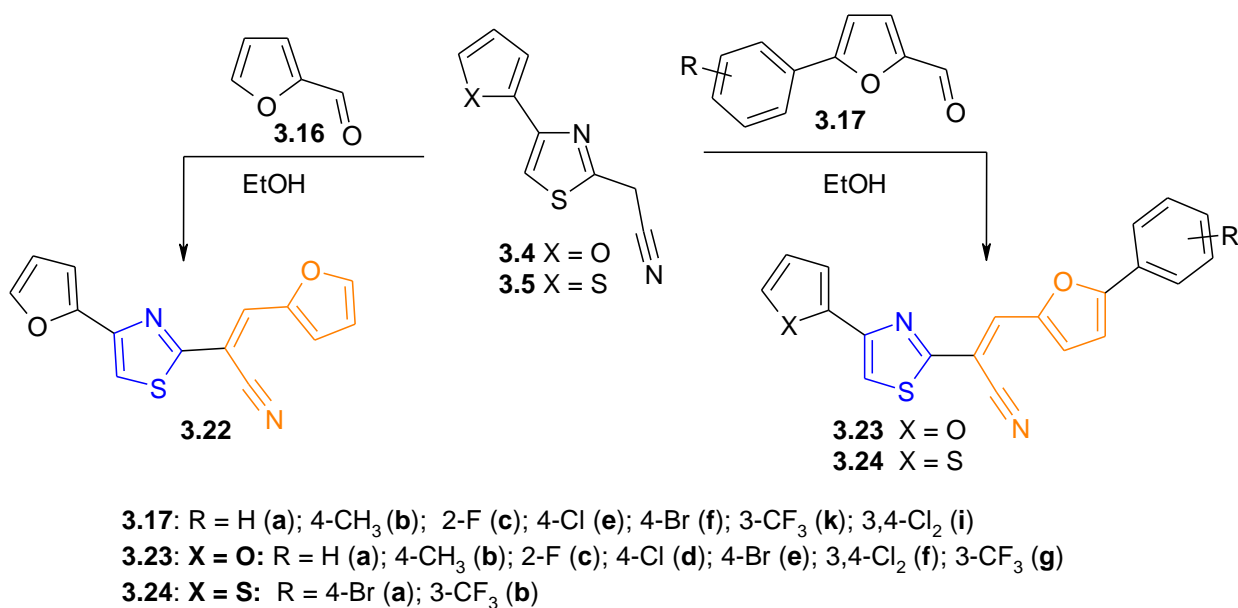


Рис. 3.11. Синтез 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)-акрилонітрилу **3.22**, 3-(5-арилфуран-2-іл)-2-(4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)- **3.23a-g** та 3-(5-арилфуран-2-іл)-2-(4-тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)- **3.24a, b** акрилонітрилів.

Для сполук **3.18a-c**, **3.19a-d**, **3.20a-e**, **3.21a-e**, **3.22**, **3.23a-g**, **3.24a, b** було проведено скринінг *in vitro* їх протипухлинної активності [162-167]. За результатами скринінгу, наведеними у таблиці 3.2, встановлено, що отримані **3.18a-c**, **3.19a-d**, **3.20a-e**, **3.21a-e**, **3.22**, **3.23a-g**, **3.24a, b** проявляють протипухлинну дію різної активності з середнім значенням відсотку росту GP = 32.11 – 102.31%). Серед 2-бензімідазоліл-заміщених похідних найактивнішим виявився нітрил з 4-хлорофенільним замісником у фурановому ядрі (сполука **3.18a**), середнє значення відсотку росту mean GP = 32.11%. Заміна хлору на бром у сполуці **3.18b** привела до значної втрати активності (mean GP = 85.47%), а на 2,5-дихлорний замісник у сполуці **3.18c** до повної втрати (mean GP = 98.02%). Малоактивними виявились і сполуки з 2-бензтіазольним замісником **3.19a-d** (mean GP = 84.86 – 102.31%) [198-200].

У випадку сполук **3.20b-e** щодо кількох ліній ракових клітин спостерігалася помірна активність. Особливістю таких сполук є наявність у молекулі тіазольного ядра. Найбільш чутливою була лінія клітин раку молочної залози MCF7 до сполук

3.20c і **3.20d** з GP = 59.43 і 36.77%. Слід також зазначити, що сполуки **3.21a-e** і особливо **3.20b-e** стимулюють ріст лінії клітин раку нирки ТК-10 [205, 200].

(2E)-3-(2-фурил)-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил **3.22** показав низький протираковий ефект. Похідні 2-(4-фуран-2-ілтіазол-2-іл)акрилонітрилу **3.23a-g** виявили помірну активність. Біоізостерична заміна в цих сполуках фуранового циклу на тіофен призвела до значної втрати активності. 2-(4-тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)-акрилонітрили **3.24a, b** продемонстрували низький рівень активності. Сполуки **3.23a-g** були чутливими до ліній клітин раку молочної залози MDA-MB-468 і T-47D. У цьому випадку цитотоксичний ефект спостерігався в діапазоні GP = -38.24 – -1.28%. Слід зазначити, що сполуки **3.24a, b** стимулювали ріст клітинної лінії ТК-10 Renal Cancer з GP = 185.06 та 202.55% [206-209].

Таблиця 3.2

Цитотоксична активність сполук 3.18a-c, 3.19a-d, 3.20a-e, 3.21a-e, 3.22, 3.23a-g, 3.24a, b у концентрації 10^{-5} М щодо 60 ліній ракових клітин

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутлива клітинна лінія (тип раку) і мітотична активність, GP, %
1	2	3	4
3.18a	32.11	-29.72 – 65.27	SNB-75 (рак ЦНС) -29.72 ACHN (рак нирок) -21.98 786-0 (рак нирок) -20.70 MALME-3M (меланома) -18.11 MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози) -19.27 HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) -8.603 UO-31 (рак нирок) -5.83 OVCAR-4 (рак яєчників) 3.86 SAKI-1 (рак нирок) 4.32 OVCAR-3 (рак яєчників) 5.17 RXF 393 (рак нирок) 8.09 LOX IMVI (меланома) 11.81 HS 578T (рак молочної залози) 12.07 A498 (рак нирок) 15.95 HCT-116 (епітеліальний рак кишківника) 16.76 UACC-62 (меланома) 19.17 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) 22.44 RPMI-8226 (лейкемія) 24.72 CCRF-CEM (лейкемія) 38.103

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
3.18b	85.47	58.41 – 118.90	SNB-75 (рак ЦНС) 58.41 ACHN (рак нирок) 62.35 HCT-15 (епітеліальний рак кишківника) 63.14 OVCAR-8 (рак яєчників) 66.98
3.18c	98.02	79.04 – 111.92	MDA-MB-468 (рак молочної залози) 79.04
3.19a	102.31	84.49 – 127.16	NCI-H322M (недрібноклітинний рак легень) 84.49
3.19b	98.34	67.66 – 121.49	SK-MEL-5 (меланома) 67.66 EKVX (недрібноклітинний рак легень) 72.44 HOP-62 (недрібноклітинний рак легень) 80.71
3.19c	98.90	61.32 – 175.89	MCF7 (рак молочної залози) 61.32
3.19d	84.86	11.05 – 116.29	HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) 11.05 UACC-62 (меланома) 41.36 UO-31 (рак нирок) 59.15 SK-MEL-5 (меланома) 59.70 RPMI-8226 (лейкемія) 65.34
3.20a	97.29	10.12 – 109.15	MDA-MB-468 (рак молочної залози) 10.12 MCF7 (рак молочної залози) 25.14 T-47D (рак молочної залози) 49.56
3.20b	102.90	68.97 – 192.92	UO-31 (рак нирки) 68.97 EKVX (недрібноклітинний рак легень) 76.70
3.20c	98.26	59.43 – 196.66	MCF7 (рак молочної залози) 59.43 T-47D (рак молочної залози) 64.62
3.20d	98.47	36.77 – 199.81	MCF7 (рак молочної залози) 36.77 T-47D (рак молочної залози) 64.36 EKVX (недрібноклітинний рак легень) 80.17
3.20e	98.13	69.86 – 193.34	UO-31 (рак нирки) 69.86 EKVX (недрібноклітинний рак легень) 78.38
3.21a	100.12	84.54 – 124.43	MCF7 (рак молочної залози) 84.54
3.21b	101.23	77.40 – 133.41	UO-31 (рак нирки) 77.40
3.21c	97.62	84.21 – 140.10	MCF7 (рак молочної залози) 84.21
3.21d	94.35	76.40 – 119.40	MCF7 (рак молочної залози) 76.40 RPMI-8226 (лейкемія) 77.36
3.21e	101.07	67.16 – 174.05	UO-31 (рак нирки) 67.16 EKVX (недрібноклітинний рак легень) 83.16
3.22	96.73	20.36 – 174.95	MDA-MB-468 (рак молочної залози) 20.36 T-47D (рак молочної залози) 44.26 MCF7 (рак молочної залози) 31.53
3.23a	80.61	-32.42 – 125.36	MDA-MB-468 (рак молочної залози) -32.42 T-47D (рак молочної залози) -26.02 OVCAR-4 (рак яєчників) 11.03 MCF7 (рак молочної залози) 17.60 HCC-2998 (епітеліальний рак кишківника) 32.12

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
3.23b	90.32	10.63 – 118.82	MDA-MB-468 (рак молочної залози) 28.50 T-47D (рак молочної залози) 10.63 MCF7 (рак молочної залози) 24.22 HCC-2998 (епітеліальний рак кишківника) 49.87
3.23c	82.90	-11.02 – 108.98	MDA-MB-468 (рак молочної залози) -11.02 T-47D (рак молочної залози) 14.48 OVCAR-4 (рак яєчників) 19.57
3.23d	84.50	-27.06 – 108.52	T-47D (рак молочної залози) -27.06 MDA-MB-468 (рак молочної залози) -26.75 OVCAR-4 (рак яєчників) 4.22 MCF7 (рак молочної залози) 14.52
3.23e	81.42	-26.38 – 106.46	T-47D (рак молочної залози) -26.38 MDA-MB-468 (рак молочної залози) -26.82 OVCAR-4 (рак яєчників) -6.53 MCF7 (рак молочної залози) 15.36
3.23f	80.61	-38.24 – 121.28	MDA-MB-468 (рак молочної залози) -38.24 T-47D (рак молочної залози) -21.33 TK-10 (рак нирки) -7.19 MCF7 (рак молочної залози) 12.52 HCC-2998 (епітеліальний рак кишківника) 0.93 OVCAR-4 (рак молочної залози) 37.58
3.23g	82.87	-37.00 – 118.37	MDA-MB-468 (рак молочної залози) -37.00 T-47D (рак молочної залози) -17.61 OVCAR-4 (рак яєчників) 16.82 MCF7 (рак молочної залози) 22.44 HCC-2998 (епітеліальний рак кишківника) 29.48
3.24a	96.04	6.37 – 185.06	MDA-MB-468 (рак молочної залози) 6.37 MCF7 (рак молочної залози) 28.92 T-47D (рак молочної залози) 40.02
3.24b	97.18	59.99 – 202.55	MCF7 (рак молочної залози) 59.99

За результатами прескринінгу найбільш активну сполуку 2-(1H-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил **3.18a** відібрано для другого етапу досліджень *in vitro*, що полягав у тестуванні на 60 лініях пухлинних клітин у градієнті концентрацій (100 μM , 10 μM , 1 μM , 0.1 μM та 0.01 μM), розраховано GI_{50} , TGI, LC_{50} і виявлено високу протипухлинну активність вказаної сполуки щодо всіх ліній тестованих клітин злоякісних пухлин (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3.18а на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій (10^{-4} - 10^{-8} М)

Панель раку	Лінія клітин	GI ₅₀ , μМ	TGI, μМ	Панель раку	Лінія клітин	GI ₅₀ , μМ	TGI, μМ	
Лейкемія	CCRF-CEM	>100	>100	Меланома	LOX IMVI	4.58	32.8	
	HL-60(TB)	3.97	>100		MALME-3M	1.88	-	
	K-562	21.3	>100		M14	3.28	9.25	
	MOLT-4	8.48	>100		MDA-MB-435	3.27	>100	
	RPMI-8226	3.99	>100		SK-MEL-2	3.73	43.7	
	SR	6.59	>100		SK-MEL-28	2.80	6.89	
					SK-MEL-5	2.43	7.48	
Недрібно-клітинний рак легень	A549/ATCC	19.6	>100		Рак яєчників	UACC-257	3.35	31.0
	EKVX	-	>100			UACC-62	3.94	19.9
	HOP-62	4.41	32.7			IGROV1	4.55	>100
	HOP-92	2.60	6.64	OVCAR-3		2.21	4.29	
	NCI-H226	9.27	>100	OVCAR-4		3.25	10.0	
	NCI-H23	3.83	35.6	OVCAR-8		3.96	98.2	
	NCI-H322M	29.6	>100	NCI/ADR-RES		2.61	8.21	
	NCI-H460	3.69	14.3	SK-OV-3		4.57	42.5	
Епітеліальний рак кишківника	COLO 205	2.33	-	Рак нирок	786-0	2.07	3.80	
	HCC-2998	8.39	>100		A498	6.35	53.5	
	HCT-116	4.20	57.3		ACHN	4.57	>100	
	HCT-15	3.49	>100		CAKI-1	1.70	3.55	
	HT29	2.34	-		RXF 393	5.82	>100	
	KM12	3.08	71.9		SN12C	2.78	5.89	
	SW-620	2.26	-		UO-31	2.07	4.12	
Рак ЦНС	SF-268	4.21	41.5	Рак молочної залози	MCF7	2.64	>100	
	SF-295	5.94	>100		MDA-MB-231/ATCC	2.12	25.6	
	SF-539	3.48	23.9		HS 578T	3.54	>100	
	SNB-19	24.6	>100		BT-549	4.52	>100	
	SNB-75	2.18	5.48		T-47D	1.56	-	
	U251	3.75	20.1		MDA-MB-468	1.55	7.53	
Рак простати	PC-3	15.8	>100					
	DU-145	3.61	76.0					

Середні значення $GI_{50} = 7.49 \mu\text{M}$ та $TGI = 7.49 \mu\text{M}$. Найчутливішою була лінія САКІ-1 раку нирок ($GI_{50} = 1.70\mu\text{M}$, $TGI = 3.55\mu\text{M}$). Щодо ряду ліній клітин злоякісних пухлин спостерігався цитотоксичний ефект. Це, зокрема, лінії SK-MEL-5 та UACC-62 меланоми ($LC_{50} = 51.8 \mu\text{M}$ та $73.7 \mu\text{M}$), OVCAR-3 раку яєчників ($LC_{50} = 8.33 \mu\text{M}$), 786-0 та RXF 393 раку нирок ($LC_{50} = 6.98 \mu\text{M}$ та $7.44 \mu\text{M}$), MDA-MB-231/ATCC та MDA-MB-468 раку молочної залози ($LC_{50} = 25.6 \mu\text{M}$ та $7.53 \mu\text{M}$).

Нами також розраховано індекс селективності SI сполуки **3.18a** на рівні GI_{50} та TGI і наведено у таблиці 3.4. Встановлено, що сполука **3.18a** не проявляє селективної дії як на рівні GI_{50} , так і на рівні TGI.

Таблиця 3.4

**Селективність дії сполуки 3.18a на окремі види ракових захворювань
за рівнем GI_{50} (C, μM)**

Сполука	Параметр	Субпанель пухлинних клітинних ліній								
		L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC
3.18a	GI_{50}	24.06	9.529	3.727	7.360	3.251	3.525	3.623	9.705	2.655
	SI*	0.311	0.786	2.010	1.018	2.305	2.126	2.068	0.772	2.822
	TGI	100.0	65.47	82.30	48.50	31.38	43.87	38.69	88.00	66.63
	SI**	0.628	0.959	0.763	1.294	2.000	1.431	1.622	0.713	0.942

L – лейкомія, NSCLCC – недрібноклітинний рак легень, CoIC – епітеліальний рак кишківника, CNSC – рак ЦНС, M – меланома, OV – рак яєчників, RC – рак нирки, PC – рак простати, BC – рак молочної залози.
* Індекс селективності на рівні GI_{50} . ** Індекс селективності на рівні TGI

Результати дослідження протипухлинної активності сполуки **3.18a** у порівнянні з відомими лікарськими засобами – 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином, гефітинібом, а також природньою речовиною протипухлинної дії – куркуміном наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Середня інгібуюча концентрація росту (GI_{50} , μM) сполуки **3.18a у порівнянні з 5-FU, цисплатином, гефітинібом і куркуміном**

Сполука	Субпанель пухлинних клітинних ліній									
	L	NSCLC	ColC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC	MG-MID
3.18a	24.06	9.529	3.727	7.360	3.251	3.525	3.623	9.705	2.655	7.493
5-FU	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Cisplatin	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Curcumin	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41
Gefitinib	3.54	7.81	7.02	8.14	5.28	6.63	2.67	1.65	7.81	3.24

Встановлено, що протипухлинна активність досліджуваної сполуки **3.18a** на рівні GI_{50} значно вища за дію 5-FU, співмірна з активністю цисплатину і куркуміну та поступається дії гефітинібу.

3.1 Опис експериментів

Синтез (1H-бензімідазол-2-іл)ацетонітрилу 3.1

Суміш 10.8 г (0.1 моль) орто-фенілендіаміну та 10.7 мл (0.1 моль) ціаноцтового естеру нагрівають протягом 30 хвилин при 120 °С. Добавляють 30 мл спирту. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з води. Вихід 82%. Тпл = 210–211 °С.

Синтез бензтіазол-2-ілацетонітрилу 3.2

Змішують при перемішуванні 12.5 г (0.1 моль) 2-меркаптоаніліну 6.7 г (0.1 моль) малононітрилу (5.7 мл 0.1 моль) оцтової кислоти та 30 мл спирту. Реакційна суміш розігрівається, реагенти переходять у розчин, і через 5 хвилин випадає осад, який відфільтровують та перекристалізують із етанолу. Вихід 82%. Тпл = 98–101 °С.

Синтез (4-фуран/тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)ацетонітрилів 3.4, 3.5

Суміш 0.1 моль 2-бромацетилфурану **3.14** або 2-бромацетилтіофену **3.15** та 10 г (0.1 моль) ціанотіоацетаміду **3.11** в етанолі (25 мл) кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду (50 мл) і нейтралізували концентрованим розчином амоній гідроксиду. Отриманий осад відфільтрували, промивали водою і перекристалізовували з етанолу.

[4-(2-Фурил)-1,3-тіазол-2-іл]ацетонітрил 3.4. Вихід 69%, Тпл 43–44°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 7.82 (с, 1H, тіазол), 7.77 – 7.75 (м, 1H, фуран), 6.82 (д, J = 3.4 Гц, 1H, фуран), 6.61 (ддд, J = 3.1, 1.8, 0.8 Гц, 1H, фуран), 4.62 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %, C₉H₆N₂OS: C, 56.83; H, 3.18; N, 14.73. Знайдено, %: C, 56.97; H, 3.11; N, 14.85.

[4-(2-Тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]ацетонітрил 3.5. Вихід 73%, Тпл 50–51°C.

Загальна методика синтезу 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- 3.18a-c та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів 3.19a-d

У круглодонній колбі із зворотнім холодильником кип'ятять протягом 1 год 0.01 моль відповідного 5-арилфурфуролу **3.17a, e, f, h**, 0.01 моль 1H-бензімідазол-2-іл)- **3.1** чи бензтіазол-2-ілацетонітрилу **3.2** в 20 мл етанолу в присутності 2 крапель піперидину. Утворений осад відфільтрували, промивали спиртом, продукт очищали перекристалізацією з суміші етанол–ДМФА.

2-(1H-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил 3.18a. Вихід 84%, Тпл > 250°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 13.01 (с, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, CH=), 7.94 (д, J = 7.0 Гц, 2H, C₆H₄), 7.67 (д, J = 7.0 Гц, 2H, C₆H₄), 7.53 (д, J = 7.0 Гц, 2H, бензімідазол), 7.41 (с, 1H, фуран), 7.39 (с, 1H, фуран), 7.24 (м, 2H, бензімідазол). Обчислено, %, C₂₀H₁₂ClN₃O: C 69.47; H 3.50; N 12.15; Знайдено, %: C 69.54; H 3.55; N 12.26.

2-(1H-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-бромофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил 3.18b. Вихід 80%, Тпл > 250°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 13.01 (с, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, CH=), 7.86 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.74 (д, J = 8.0 Гц, 2H, C₆H₄), 7.60 (с, 2H, бензімідазол), 7.42 (с, 1H, фуран), 7.39 (д, J = 2.5 Гц, 1H,

фуран), 7.24 (м, 2Н, бензімідазол). Обчислено, %, $C_{20}H_{12}BrN_3O$: С 61.56; Н 3.10; N 10.77; Знайдено, %: С 61.51; Н 3.14; N 10.83.

2-(1Н-Бензімідазол-2-іл)-3-[5-(2,5-дихлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил
3.18с. Вихід 85%, $T_{пл} > 250^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 13.02 (с, 1Н, NH), 8.17 (с, 1Н, СН=), 7.83 (д, 1Н, $J = 2.0$ Гц, C_6H_3) 7.67 (д, 2Н, $J = 7.0$ Гц, бензімідазол), 7.62 (д, 2Н, $J = 7.0$ Гц, бензімідазол), 7.59 (д, 1Н, $J = 8.0$ Гц, C_6H_3) 7.49 (дд, 1Н, $J = 8.0$ і 2.0 Гц, C_6H_3), 7.45 (с, 1Н, фуран), 7.42 (с, 1Н, фуран), 7.26 (м, 2Н, бензімідазол). Обчислено, %, $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O$: С 63.18; Н 2.92; N 11.05; Знайдено, %: С 63.24; Н 3.01; N 11.12.

2-Бензотіазол-2-іл-3-(5-фенілфуран-2-іл)-акрилонітрил **3.19а.** Вихід 86%. $T_{пл} 167-168^\circ C$. Обчислено, %, $C_{20}H_{12}N_2OS$: С 73.15; Н 3.68; N 8.53. Знайдено, %: С 73.03; Н 3.74; N 8.65.

2-Бензотіазол-2-іл-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил **3.19б.** Вихід 92%. $T_{пл} > 250^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.21 (с, 1Н, СН), 8.14 (д, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол), 8.03 (д, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол), 7.92 (д, 2Н, $J = 8.8$ Гц, C_6H_4), 7.59 (д, 2Н, $J = 8.8$ Гц, C_6H_4), 7.56 (т, $J = 7.8$ Гц, 1Н, бензотіазол), 7.50 (д, 1Н, $J = 3.9$ Гц, фуран), 7.47 (т, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол), 7.41 (д, 1Н, $J = 3.9$ Гц, фуран). Обчислено, %, $C_{20}H_{11}ClN_2OS$: С 66.21; Н 3.06; N 7.72. Знайдено, %: С 66.30; Н 3.11; N 7.81.

2-Бензотіазол-2-іл-3-[5-(4-бромофеніл)-фуран-2-іл]-акрилонітрил **3.19с.** Вихід 74%, $T_{пл} > 193-194^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.21 (с, 1Н, ArH), 8.14 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, ArH), 8.03 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, ArH), 7.86 (д, $J = 8.5$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.73 (д, $J = 8.5$ Гц, 2Н, C_6H_4), 7.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 1Н, ArH), 7.51 – 7.46 (м, 2Н, ArH), 7.42 (д, $J = 3.7$ Гц, 1Н, СН). Обчислено, %, $C_{20}H_{11}BrN_2OS$: С, 58.98; Н, 2.72; N, 6.88. Знайдено, %: С, 59.07; Н, 2.75; N, 6.79.

2-Бензотіазол-2-іл-3-[5-(2,5-дихлорофеніл)-фуран-2-іл]-акрилонітрил **3.19д.** Вихід 90%. $T_{пл} > 250^\circ C$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.24 с (1Н, СН=), 8.15 (д, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол) 8.06 (д, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол); 7.85 (с, 1Н, C_6H_3); 7.59 (д, 1Н, $J = 8.0$ Гц, C_6H_3); 7.56 (т, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол); 7.51 (д, 1Н, $J = 8.0$ Гц, C_6H_3), 7.47 (т, 1Н, $J = 7.8$ Гц, бензотіазол);

7.45 (с, 1H, фуран), 7.42 (с, 1H, фуран). Обчислено, %, $C_{20}H_{10}Cl_2N_2OS$: С 60.47; Н 2.54; N 7.05. Знайдено, %: С 60.54; Н 2.6; N 7.11.

2-(4-Фенілтіазол-2-іл)-3-(5-п-толілфуран-2-іл)акрилонітрил **3.20a**. Вихід 75%, Тпл 135–136°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.22 (с, 1H, CH), 8.15 (с, 1H, тіазол), 8.02 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.82 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.48 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, C_6H_5), 7.42 (с, 1H, фуран), 7.39 (с, 1H, фуран), 7.32 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, C_6H_5), 7.29 (с, 1H, C_6H_5), 2.35 (с, 1H, CH_3). Обчислено, %, $C_{23}H_{16}N_2OS$: С 74.98; Н 4.38; N 7.60; Знайдено, %: С 75.08; Н 4.44; N 7.55.

3-[5-(2-Хлорофеніл)фуран-2-іл]-2-[4-(4-фторфеніл)тіазол-2-іл]акрилонітрил **3.20b**. Вихід 78%, Тпл 180–181°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.23 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, ArH+тіазол), 8.12 – 8.05 (м, 3H, ArH), 7.64-7.62 (м, 1H, ArH), 7.55-7.45 (м, 4H, ArH+CH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, ArH). Обчислено, %, $C_{22}H_{12}ClFN_2OS$: С, 64.95; Н, 2.97; N, 6.89. Знайдено, %: С, 65.06; Н, 3.03; N, 6.82.

3-[5-(4-Бромфеніл)фуран-2-іл]-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил **3.20c**. Вихід 79%, Тпл 162–163°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.23 (с, 1H, тіазол), 8.17 (с, 1H, ArH), 8.03 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, ArH), 7.84 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.72 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.50 – 7.37 (м, 5H, ArH+CH). Обчислено, %, $C_{22}H_{13}BrN_2OS$: С, 60.98; Н, 3.02; N, 6.46. Знайдено, %: С, 61.08; Н, 3.08; N, 6.51.

2-[4-(4-Фторфеніл)тіазол-2-іл]-3-[5-(3-трифторметилфеніл)-фуран-2-іл]акрилонітрил **3.20d**. Вихід 84%, Тпл 206–207°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.27 – 8.20 (м, 4H, ArH+тіазол), 8.09 – 8.05 (м, 2H, ArH), 7.78 – 7.75 (м, 2H, ArH), 7.57 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, ArH), 7.46 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, CH), 7.32 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, ArH). Обчислено, %, $C_{23}H_{12}F_4N_2OS$: С, 62.73; Н, 2.75; N, 6.36. Знайдено, %: С, 62.60; Н, 2.82; N, 6.41.

3-[5-(2,6-Дихлорофеніл)фуран-2-іл]-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил **3.20e**. Вихід 81%, Тпл 185–186°C. 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 8.21 (д, $J = 13.3$ Гц, 2H, ArH+тіазол), 8.12 (с, 1H, ArH), 8.01 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, ArH), 7.61 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H, ArH), 7.55 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, ArH), 7.50 – 7.37 (м, 5H, ArH+CH).

Обчислено, %, $C_{22}H_{12}Cl_2N_2OS$: С, 62.42; Н, 2.86; N, 6.62. Знайдено, %: С, 62.50; Н, 2.74; N, 6.55.

3-[5-(2-Фторфеніл)фуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)-акрилонітрил 3.21a. Вихід 71%, $T_{пл} > 260^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 12.45 (с, 1H, NH), 8.37 (с, 1H, ArH), 8.12 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, ArH), 8.03 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, ArH), 7.82 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, ArH), 7.72 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, ArH), 7.55 – 7.37 (м, 5H, ArH+CH), 7.19 – 7.17 (м, 1H, ArH). Обчислено, %, $C_{21}H_{12}FN_3O_2$: С, 70.59; Н, 3.38; N, 11.76. Знайдено, %: С, 71.00; Н, 3.41; N, 11.84.

2-(4-Оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)-3-[5-(2-хлорофеніл)фуран-2-іл]акрилонітрил 3.21b. Вихід 79%, $T_{пл} > 260^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 12.46 (с, 1H, NH), 8.36 (с, 1H, ArH), 8.19 (с, 1H, ArH), 8.14 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, ArH), 7.91 – 7.81 (м, 3H, ArH), 7.72 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, ArH), 7.57 – 7.53 (м, 2H, ArH), 7.42 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH). Обчислено, %, $C_{21}H_{12}ClN_3O_2$: С, 67.48; Н, 3.24; N, 11.24. Знайдено, %: С, 67.19; Н, 3.22; N, 11.30.

3-[5-(4-Бромфеніл)фуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)акрилонітрил 3.21c. Вихід 77%, $T_{пл} > 260^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 12.46 (с, 1H, NH), 8.34 (с, 1H, ArH), 8.13 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, ArH), 7.88 – 7.80 (м, 3H, ArH), 7.75 – 7.70 (м, 3H, ArH), 7.71 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, ArH), , 7.43 – 7.42 (м, 2H, ArH+CH). Обчислено, %, $C_{21}H_{12}BrN_3O_2$: С, 60.31; Н, 2.89; N, 10.05. Знайдено, %: С, 59.89; Н, 2.76; N, 10.11.

2-(4-Оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)-3-[5-(3-трифторметилфеніл)фуран-2-іл]акрилонітрил 3.21d. Вихід 80%, $T_{пл} > 260^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 12.51 (с, 1H, NH), 8.38 (с, 1H, ArH), 8.29 (с, 1H, ArH), 8.22 – 8.20 (м, 1H, ArH), 8.12 (дд, $J = 7.9$ Гц, 1H, ArH), 7.86 – 7.51 (м, 4H, ArH), 7.60 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, ArH), 7.55 – 7.52 (м, 1H, ArH), 7.45 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH). Обчислено, %, $C_{22}H_{12}F_3N_3O_2$: С, 64.87; Н, 2.97; N, 10.32. Знайдено, %: С, 64.76; Н, 2.89; N, 10.35.

3-[5-(2,6-Дихлорофеніл)-фуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)-акрилонітрил 3.21e. Вихід 78%, $T_{пл} > 260^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 12.50 (с, 1H, NH), 8.40 (с, 1H, ArH), 8.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, ArH), 7.83 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, ArH), 7.70 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, ArH), 7.63 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, ArH), 7.59 –

7.49 (м, 3H, ArH), 7.45 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, CH). Обчислено, %, $C_{21}H_{11}Cl_2N_3O_2$: C, 61.79; H, 2.72; N, 10.29. Знайдено, %: C, 61.72; H, 2.69; N, 10.33.

(2E)-3-(2-фурил)-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил 3.22. Вихід 65%, Тпл 113–114°C. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 8.14 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H, фуран), 8.13 (с, 1H, CH=), 7.93 (с, 1H, тіазол), 7.79 (дд, $J = 1.8, 0.7$ Гц, 1H, фуран), 7.38 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 6.90 (дд, $J = 3.3, 0.5$ Гц, 1H, фуран), 6.84 (дд, $J = 3.6, 1.8$ Гц, 1H, фуран), 6.67 – 6.60 (м, 1H, фуран). Обчислено, %, $C_{14}H_8N_2O_2S$: C, 62.68; H, 3.01; N, 10.44. Знайдено, %: C, 62.59; H, 2.96; N, 10.34.

((2E)-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]-3-(5-феніл-2-фурил)акрилонітрил 3.23a. Вихід 84%, Тпл 142–143°C. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 8.14 (с, 1H, CH=), 7.98 – 7.90 (м, 3H, C_6H_5), 7.81 – 7.79 (м, 1H, фуран), 7.54 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, C_6H_5), 7.47 – 7.41 (м, 2H, фуран), 7.37 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 6.91 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.64 (дд, $J = 3.2, 1.8$ Гц, 1H, фуран). Обчислено, %, $C_{20}H_{12}N_2O_2S$: C, 69.75; H, 3.51; N, 8.13. Знайдено, %: C, 69.84; H, 3.45; N, 8.21.

2-(4-Фуран-2-іл-тіазол-2-іл)-3-(5-п-толілфуран-2-іл)акрилонітрил 3.23b. Вихід 74%; Тпл 139–140°C. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 8.10 (с, 1H, CH), 7.91 (с, 1H, тіазол), 7.82 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.79 (с, 1H, фуран), 7.43 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 7.33 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.29 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 6.89 (с, 1H, фуран), 6.63 (с, 1H, фуран), 2.35 (с, 1H, CH_3). Обчислено, %, $C_{21}H_{14}N_2O_2S$: C 70.37; H 3.94; N 7.82; Знайдено, %: C 70.24; H 3.88; N 7.77.

((2E)-3-[5-(2-фторфеніл)-2-фурил]-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил 3.23c. Вихід 83%, Тпл 137–138°C. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 8.16 (с, 1H, CH=), 8.01 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C_6H_4), 7.93 (с, 1H, тіазол), 7.79 (д, $J = 1.1$ Гц, 1H, фуран), 7.54 – 7.43 (м, 2H, C_6H_4), 7.44 – 7.36 (м, 2H, C_6H_4 + фуран), 7.16 (т, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 6.90 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.63 (дд, $J = 3.3, 1.8$ Гц, 1H, фуран). Обчислено, %, $C_{20}H_{11}FN_2O_2S$: C, 66.29; H, 3.06; N, 7.73. Знайдено, %: C, 66.35; H, 3.14; N, 7.61.

((2E)-3-[5-(4-хлорофеніл)-2-фурил]-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил 3.23d. Вихід 84%, Тпл 139–140°C. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]DMCO$): δ , м.ч.: 8.11 (с, 1H, CH=), 7.94 – 7.87 (м, 3H, C_6H_4 + тіазол), 7.79 (д, J

= 1.0 Гц, 1H, фуран), 7.58 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.44 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, фуран), 7.39 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 6.89 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.63 (дд, $J = 3.3, 1.8$ Гц, 1H, фуран). Обчислено, %, C₂₀H₁₁ClN₂O₂S: C, 63.41; H, 2.93; N, 7.39. Знайдено, %: C, 63.41; H, 2.93; N, 7.39.

((2E)-3-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил **3.23e**. Вихід 86%, T_{пл} 173–174°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 8.11 (с, 1H, CH=), 7.92 (с, 1H, тіазол), 7.83 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.80 – 7.78 (м, 1H, фуран), 7.72 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.44 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, фуран), 7.40 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, фуран), 6.90 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.63 (дд, $J = 3.3, 1.8$ Гц, 1H, фуран). Обчислено, %, C₂₀H₁₁BrN₂O₂S: C, 56.75; H, 2.62; N, 6.62. Знайдено, %: C, 56.86; H, 2.54; N, 6.71.

(2E)-3-[5-(3,4-дихлорофеніл)-2-фурил]-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил **3.23f**. Вихід 78%, T_{пл} 151–152°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 8.08 (с, 2H, C₆H₅ + CH=), 7.90 (с, 1H, тіазол), 7.85 – 7.67 (м, 3H, C₆H₅ + фуран), 7.45 (с, 1H, фуран), 7.41 (с, 1H, фуран), 6.87 (с, 1H, фуран), 6.62 (с, 1H, фуран). Обчислено, %, C₂₀H₁₀Cl₂N₂O₂S: C, 58.13; H, 2.44; N, 6.78. Знайдено, %: C, 58.04; H, 2.59; N, 6.73.

(2E)-3-[5-[5-трифторметилфеніл]-2-фурил]-2-[4-(2-фурил)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил **3.23g**. Вихід 75%, T_{пл} 141–142°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 8.26 (с, 1H, CH=), 8.22 – 8.13 (м, 2H, C₆H₄), 7.93 (с, 1H, тіазол), 7.82 – 7.71 (м, 3H, C₆H₄ + фуран), 7.55 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, фуран), 7.47 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, фуран), 6.90 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H, фуран), 6.64 (дд, $J = 3.2, 1.5$ Гц, 1H, фуран). Обчислено, %, C₂₁H₁₁F₃N₂O₂S: C, 61.16; H, 2.69; N, 6.79. Знайдено, %: C, 61.26; H, 2.59; N, 6.68.

(2E)-3-[5-(4-бромофеніл)-2-фурил]-2-[4-(2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]акрилонітрил **3.24a**. Вихід 84%, T_{пл} 176–177°C. ¹H ЯМР (400 МГц, [D₆]ДМСО): δ, м.ч.: 8.09 (с, 1H, CH=), 8.08 (с, 1H, тіазол), 7.84 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.73 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.68 – 7.63 (м, 1H, фуран), 7.59 (дд, $J = 5.0, 0.9$ Гц, 1H, фуран), 7.46 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, тіофен), 7.40 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, тіофен), 7.15

(дд, $J = 5.0, 3.7$ Гц, 1H, тіофен). Обчислено, %, $C_{20}H_{11}BrN_2OS_2$: C, 54.68; H, 2.52; N, 6.38. Знайдено, %: C, 47.68; H, 2.28; N, 6.31.

(2E)-2-[4-(2-тієніл)-1,3-тіазол-2-іл]-3-{5-[3-(трифторметил)феніл]-2-фурил}акрилонітрил **3.24b**. Вихід 69%, Тпл 146–147°C. 1H ЯМР (400 МГц, $[D_6]$ ДМСО): δ , м.ч.: 8.27 (с, 1H, СН), 8.22 – 8.17 (м, 1H, C_6H_4), 8.13 (с, 1H, C_6H_4), 8.08 (с, 1H, тіазол), 7.76 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.65 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, фуран), 7.59 (д, $J = 5.0$ Гц, 1H, фуран), 7.55 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, тіофен), 7.49 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H, тіофен), 7.19 – 7.13 (м, 1H, тіофен). Обчислено, %, $C_{21}H_{11}F_3N_2OS_2$: C, 58.87; H, 2.59; N, 6.54. Знайдено, %: C, 58.96; H, 2.52; N, 6.43.

Висновки до розділу 3

1. Проведено цілеспрямований синтез комбінаторної бібліотеки похідних 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1H-бензімідазол-2-іл)акрилонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрилонітрилу та здійснено для них скринінг протипухлинної активності.
2. Ідентифіковано сполуку-хіт – 2-(1H-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил з високою протипухлинною активністю, перспективну для подальшої оптимізації. Біологічна активність на рівні GI_{50} значно вища за дію 5-FU, співмірна з активністю цисплатину, куркуміну та гефітинібу.

За матеріалами розділу 3 опубліковано праці [198-201, 205-209].

РОЗДІЛ 4

5-БЕНЗОТІАЗОЛ-2-ІЛФУРАН-2-КАРБАЛЬДЕГІД У СИНТЕЗІ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ

Нами вивчено взаємодію 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду **4.1** зі сполуками з активною метиленою групою, зокрема з тіазоліацетонітрилами **3.3a, c** та ціанацетамідами **4.2a-d**. Встановлено, що при кип'ятінні карбальдегіду **4.1** з зазначеними реагентами **3.3a, c** та **4.2a-d** в спирті у присутності каталітичних кількостей водного розчину натрію гідроксиду або триетиламіну відбувається конденсація з виділенням води та утворенням через декілька хвилин похідних **4.3a-d** та **4.4a, b** (рис. 4.1) [210, 211].

5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегід **4.1** було використано також і в класичному синтезі дигідропіридинів Ганча. При взаємодії **4.1** з ацетооцтовим ефіром **4.5** та аміаком отримано дигідропіридин **4.6** (рис. 4.1) [212].

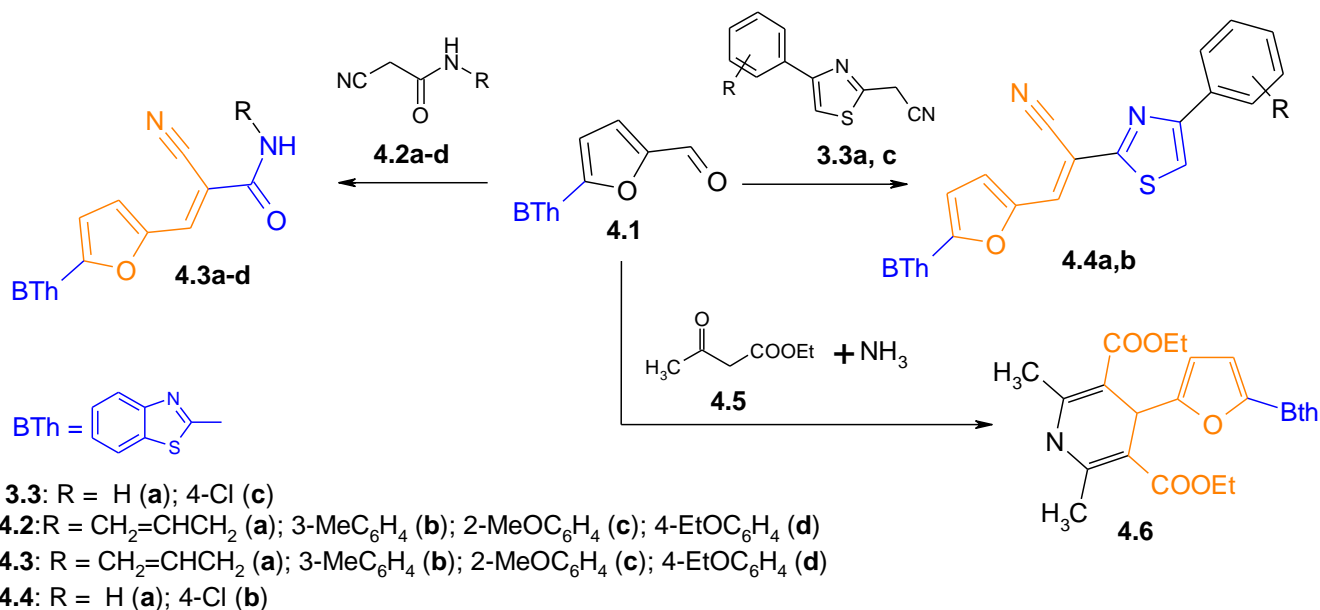


Рис. 4.1. Синтез 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N*-*R*-акриламідів **4.3a-d**, 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів **4.4a,b** та діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилату **4.6**.

Результати протипухлинного дослідження *in vitro* на 60-ти досліджуваних клітинних лініях раку представлено як відсоток росту (GP, %) в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Цитотоксична активність синтезованих сполук 4.3a-d, 4.4a, b та 4.6
у концентрації 10^{-5} М щодо 60 ліній ракових клітин**

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутлива клітинна лінія (тип раку) і мітотична активність, GP, %
4.3a	105.82	74.40 – 141.82	UO-31 (рак нирки) 74.40
4.3b	100.30	63.97 – 118.20	SR (лейкемія) 63.97
4.3c	95.82	59.65 – 144.17	MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози) 59.65 UO-31 (рак нирки) 75.06
4.3d	98.45	50.24 – 139.69	UO-31 (рак нирки) 50.24 IGROV1 (рак яєчників) 62.57
4.4a	26.00	-31.91 – 71.49	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) -31.91 SK-MEL-5 (меланома) -31.29 SF-295 (рак ЦНС) -28.69 MDA-MB-435 (меланома) -20.30 SF-539 (Рак ЦНС) -5.03
4.4b	71.76	-2.28 – 128.29	UACC-62 (меланома) -2.28 SF-295 (рак ЦНС) 12.98 K-562 (лейкемія) 18.08 LOX IMVI (меланома) 24.61 KM12 (епітеліальний рак кишківника) 27.23 SF-539 (рак ЦНС) 38.3
4.6	93.96	19.47 – 136.39	KM12 (епітеліальний рак кишківника) 19.47 K-562 (лейкемія) 50.54 UO-31 (рак нирки) 59.53

Встановлено, що синтезовані сполуки виявляють протипухлинну активність різного рівня. Найбільш активними виявилися сполуки **4.4a, b**. На цьому етапі досліджень сполука **4.4a** проявила значний цитотоксичний ефект щодо лінії NCI-H522 недрібноклітинного раку легень, ліній SK-MEL-5 та MDA-MB-435 меланоми, ліній SF-295 та SF-539 раку ЦНС, а сполука **4.4b** – щодо UACC -62 меланоми. Заміна тiazолільного радикалу в речовинах **4.4a, b** на ацетамідний

призвела до значної втрати активності у сполуках **4.3a-d**. Похідне дигідропіридину **4.6** виявило помірну активність, зокрема найвища активність спостерігалася щодо лінії KM12 епітеліального раку кишечника з відсотком росту GP = 19.47%.

Найактивніші сполуки **4.4a, b** відібрано для другого етапу протипухлинного скринінгу, який полягав у тестуванні зазначених сполук на 60 лініях ракових клітин у 5 концентраціях при 10-кратному розведенні (100 μM , 10 μM , 1.0 μM , 0.1 μM та 0.01 μM). Результати зазначеного поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності речовин **4.4a, b** наведено у табл. 4.2. Встановлено, що на цьому етапі дослідження сполука **4.4a** виявила високу активність на рівні GI_{50} зі середнім значенням MG-MID = 0.69 μM , а сполука **4.4b** – помірну активність з величиною MG-MID = 55.25 μM . Найбільш чутливими до сполуки **4.4a** виявилися лінії K-562 лейкемії (GI_{50} = 0.0529 μM), SW-620 епітеліального раку кишківника (GI_{50} = 0.0861 μM), ліній MDA-MB-435, LOX IMVI і UACC-62 меланоми (GI_{50} = 0.0534, 0.0468 і 0.0413 μM відповідно), а також ACHN раку нирок (GI_{50} = 0.0413 μM) та T-47D раку молочної залози (GI_{50} = 0,0690 μM). Слід зазначити, що на цьому етапі дослідження обидві сполуки в переважній більшості випадків не чинили цитотоксичної дії щодо ліній пухлинних клітин, що тестуються (значення LC_{50} більше 100 μM), за винятком впливу сполуки **4.4a** на клітини ліній SF-539 раку ЦНС і SK-MEL- 5 меланоми (LC_{50} = 67.0 μM та LC_{50} = 42.8 μM відповідно).

Таблиця 4.2

Вплив сполук **4.4a, b** на ріст пухлинних клітинних ліній

Панель/ лінія клітин	4.4a			4.4b		
	Інгібуюча концентрація, μM					
	GI_{50}	TGI	LC_{50}	GI_{50}	TGI	LC_{50}
1	2	3	4	5	6	7
Лейкемія						
CCRF-CEM	0.242	> 100	> 100	1.75	> 100	> 100
HL-60 (ТВ)	0.221	–	> 100	1.94	> 100	> 100
K-562	0.0529	> 100	> 100	0.513	> 100	> 100
MOLT-4	0.439	22.7	> 100	5.58	> 100	> 100

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
RPMI-8226	0.414	27.1	> 100	> 100	> 100	> 100
SR	0.236	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Недрібноклітинний рак легень						
A549/ATCC	0.531	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
EKVX	–	–	–	> 100	> 100	> 100
HOP-62	0.392	75.1	> 100	6.03	> 100	> 100
HOP-92	–	> 100	> 100	0.394	> 100	> 100
NCI-H226	1.86	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H23	1.18	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H322M	15.8	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H460	0.377	> 100	> 100	5.39	> 100	> 100
NCI-H522	0.189	0.616	> 100	–	> 100	> 100
Рак ЦНС						
SF-268	0.849	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
SF-295	0.272	27.8	> 100	2.64	> 100	> 100
SF-539	0.238	0.859	67.0	2.84	18.5	> 100
SNB-19	0.678	> 100	> 100	–	–	–
SNB-75	0.275	33.7	> 100	2.17	> 100	> 100
U251	0.306	21.2	> 100	> 100	> 100	> 100
Епітеліальний рак кишківника						
COLO 205	0.283	–	> 100	8.08	> 100	> 100
HCC-2998	0.498	> 100	> 100	4.64	59.3	> 100
HCT-116	0.430	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
HCT-15	0.100	> 100	> 100	2.80	> 100	> 100
HT29	0.269	13.1	> 100	> 100	> 100	> 100
KM12	0.180	17.8	> 100	> 100	> 100	> 100
SW-620	0.0861	> 100	> 100	2.73	> 100	> 100
Меланома						
LOX IMVI	0.0468	> 100	> 100	0.471	> 100	> 100
MALME-3M	–	70.5	> 100	> 100	> 100	> 100
M14	0.0787	14.5	> 100	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-435	0.0534	> 100	> 100	2.31	> 100	> 100
SK-MEL-2	0.208	93.5	> 100	> 100	> 100	> 100
SK-MEL-28	0.796	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
SK-MEL-5	0.196	0.634	42.8	15.3	> 100	> 100
UACC-257	0.479	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
UACC-62	0.0413	> 100	> 100	0.314	> 100	> 100

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Рак яєчників						
IGROV1	0.891	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-3	0.373	34.9	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-4	0.932	> 100	> 100	9.32	> 100	> 100
OVCAR-5	0.752	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-8	0.389	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI/ADR-RES	0.272	6.60	> 100	49.7	> 100	> 100
SK-OV-3	0.358	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Рак простати						
PC-3	0.319	> 100	> 100	0.729	> 100	> 100
DU-145	0.444	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Рак нирки						
786-0	0.375	31.8	> 100	3.91	> 100	> 100
A498	2.86	33.3	> 100	> 100	> 100	> 100
ACHN	0.0535	> 100	> 100	4.91	> 100	> 100
CAKI-1	–	–	–	0.496	> 100	> 100
RXF 393	0.295	32.0	> 100	> 100	> 100	> 100
SN12C	0.690	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
TK-10	–	–	–	> 100	> 100	> 100
UO-31	0.515	> 100	> 100	5.06	> 100	> 100
Рак молочної залози						
MCF7	0.320	> 100	> 100	23.9	> 100	> 100
MDA-MB-231/ATCC	0.543	96.0	> 100	> 100	> 100	> 100
HS 578T	0.435	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
BT-549	0.267	32.9	> 100	> 100	> 100	> 100
T-47D	0.0690	–	> 100	6.30	> 100	> 100
MDA-MB-468	0.333	25.9	> 100	> 100	> 100	> 100

Також нами було обчислено індекс селективності дії сполук **4.4a, b** на окремі види ракових захворювань за рівнем GI_{50} . Як випливає з результатів (табл. 4.3), помірна селективність спостерігалася у сполуки **4.4a** для меланоми ($SI = 2.89$), епітеліального раку кишківника ($SI = 2.61$), лейкемії ($SI = 2.57$) та раку молочної залози ($SI = 2.09$).

Таблиця 4.3

**Селективність дії найбільш активних сполук 4.4a, b
на окремі види ракових захворювань за рівнем GI₅₀ (С, μM)**

Сполука	Параметр	Субпанель пухлинних клітинних ліній								
		L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC
4.4a	GI ₅₀	0.27	2.90	0.26	0.44	0.24	0.57	0.80	0.38	0.33
	SI	2.57	0.24	2.61	1.57	2.89	1.21	0.86	1.80	2.09
4.4b	GI ₅₀	34.96	63.98	45.46	41.53	57.60	79.86	51.80	50.36	71.70
	SI	1.58	0.86	1.22	1.33	0.96	0.69	1.07	1.10	0.77

L – лейкемія, NSCLCC – недрібноклітинний рак легень, CoIC – епітеліальний рак кишківника, CNSC – рак ЦНС, M – меланома, OV – рак яєчників, RC – рак нирки, PC – рак простати, BC – рак молочної залози

У таблиці 4.4 представлено результати порівняння протипухлинної активності сполук **4.4a, b** та лікарських засобів – 5-фторурацилу (5-FU), цисплатину і речовини природного походження протипухлинної дії – куркуміну.

Таблиця 4.4

Середня інгібуюча концентрація (GI₅₀, μM) сполук 4.4a, b у порівнянні з 5-FU, цисплатином і куркуміном

Сполука	Субпанель пухлинних клітинних ліній									
	L	NSCLC	CoIC	CNSC	M	OV	RC	PC	BC	MG-MID
4.4a	0.27	2.90	0.26	0.44	0.24	0.57	0.80	0.38	0.33	0.69
4.4b	34.96	63.98	45.46	41.53	57.60	79.86	51.80	50.36	71.70	34.96
5-FU	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Cisplatin	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Curcumin	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41

Результати показують, що протипухлинна дія сполуки **4.4b** на рівні GI₅₀ дещо вища дії 5-FU, але поступається активності цисплатину і куркуміну, а протипухлинна активність сполуки **4.4a** значно перевищує показники усіх

відібраних препаратів порівняння. Особливо виявилися чутливими до цієї сполуки **4.4a** лінії лейкемії (середня інгібуюча концентрація $GI_{50} = 0.27$ мкМ). Введення хлору в *para*-положення фенільного ядра (сполука **4.4b**) призводить до суттєвої втрати активності.

4.1 Опис експериментів

Загальна методика синтезу похідних 4.3a-d, 4.4a, b.

Розчиняли при нагріванні 0.68 г (0.003 моль) бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду **4.1** та 0.003 моль відповідного тіазоліацетонітрилу **3.3a, c** або ціанацетаміду **4.2a-d**. До утвореної реакційної суміші додавали краплю концентрованого водного розчину гідроксиду калію або триетиламіну та кип'ятили до утворення осаду. Охолоджували, осад фільтрували і перекристалізували з ДМФА.

N-Аліл-3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціаноакриламід **4.3a**. Вихід 79%, $T_{пл}$ 227–228°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 3.86 (т, 2H, $CH_2=$, $J = 5.4$ Гц), 5.03 – 5.24 (м, 2H, $-CH_2$), 5.81 – 5.90 м (1H, $CH=$), 7.44 – 7.65 (м, 4H, ArH), 8.07 (с, 1H, $CH=$), 8.08 (д, 1H, ArH, $J = 8.9$ Гц), 8.25 (т, 1H, ArH, $J = 10.3$ Гц), 8.62 (с, 1H, NH). Обчислено, %, $C_{18}H_{13}N_3O_2S$: C 64.46; H 3.91; N 12.53. Знайдено, %: C 64.46; H 3.91; N 12.53.

3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N*-*m*-толїлакриламід **4.3b**. Вихід 83%, $T_{пл}$ 199–200°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 2.32 (с, 3H, CH_3), 6.97 (д, 1H, ArH, $J = 7.4$ Гц), 7.25 (т, 1H, ArH, $J = 7.8$ Гц), 7.45 – 7.56 (м, 3H, ArH), 7.55 – 7.67 (м, 3H, ArH), 8.10 (д, 1H, ArH, $J = 8.0$ Гц), 8.19 (с, 1H, $CH=$), 8.25 (д, 1H, ArH, $J = 8.0$ Гц), 10.24 (с, 1H, NH). Обчислено, %, $C_{22}H_{15}N_3O_2S$: C 68.56; H 3.92; N 10.90. Знайдено, %: C 68.79; H 3.84; N 11.01.

3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N*-(2-метоксифеніл)акриламід **4.3c**. Вихід 83%, $T_{пл}$ 199–200°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 3.90 (с, 3H, OCH_3), 6.99 (т, 1H, ArH, $J = 7.6$ Гц), 7.13 (д, 1H, ArH, $J = 8.1$ Гц), 7.16 – 7.24 (м, 1H, ArH), 7.53 (т, 1H, ArH, $J = 7.6$ Гц), 7.57 – 7.66 (м, 3H, ArH), 7.96 (д, 1H, ArH, $J = 7.8$ Гц), 8.11 (д, 1H, ArH, $J = 8.1$ Гц), 8.21 (с, 1H, $CH=$), 8.25 (д, 1H, ArH, J

= 8.0 Гц), 9.30 (с, 1Н, NH). Обчислено, %, $C_{22}H_{15}N_3O_3S$: С 65.82; Н 3.77; N 10.47. Знайдено, %: С 65.97; Н 3.69; N 10.31.

3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-N-(4-етоксифеніл)акриламід 4.3d. Вихід 76%, Тпл 238–239°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 1.32 (т, 3Н, CH_3 , $J = 6.9$ Гц), 4.01 (к, 2Н, CH_2 , $J = 6.9$ Гц), 6.92 (д, 2Н, ArH, $J = 9.0$ Гц), 7.52 (т, 1Н, ArH, $J = 7.6$ Гц), 7.55 – 7.67 (м, 5Н, ArH), 8.10 (д, 1Н, ArH, $J = 8.1$ Гц), 8.17 (с, 1Н, $CH=$), 8.25 (д, 1Н, ArH, $J = 7.9$ Гц), 10.19 (с, 1Н, NH). Обчислено, %, $C_{23}H_{17}N_3O_3S$: С 66.49; Н 4.12; N 10.11. Знайдено, %: С 66.55; Н 4.02; N 10.23.

3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил 4.4a. Вихід 92%, Тпл 255–256°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 7.41 (т, 1Н, ArH, $J = 7.0$ Гц), 7.46–7.54 (м, 3Н, ArH), 7.55 – 7.65 (м, 3Н, ArH), 8.00 – 8.13 (м, 4Н, ArH), 8.21 – 8.33 (м, 2Н, ArH + $CH=$). Обчислено, %, $C_{23}H_{13}N_3OS_2$: С 67.13; Н 3.18; N 10.21. Знайдено, %: С 67.01; Н 3.24; N 10.31.

3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-[4-(4-хлорфеніл)тіазол-2-іл]акрилонітрил 4.4b. Вихід 94%, Тпл 244–245°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 7.46 – 7.62 (м, 5Н, ArH), 8.01 – 8.10 (м, 4Н, ArH), 8.18 – 8.26 (м, 2Н, ArH), 8.31 с (1Н, $CH=$). Обчислено, %, $C_{23}H_{12}ClN_3OS_2$: С 61.95; Н 2.71; N 9.42. Знайдено, %: С 62.09; Н 2.78; N 9.54.

Синтез діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилату 4.6

Розчиняли при нагріванні 0.68 г (0.003 моль) бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду **4.1**, 0.78 г (0.006 моль) ацетооцтового ефіру та 0.2 мл аміаку в 20 мл спирту. Реакційну суміш кип'ятили протягом 4 год. Охолоджували, осад відфільтровували і перекристалізували із суміші спирт-ДМФА 1:1. Вихід 73%, Тпл 180–181°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, [D6]ДМСО): δ , м.ч.: 1.21 (т, 6Н, $2CH_2CH_3$, $J = 7.1$ Гц), 2.30 (с, 6Н, $2CH_3$), 3.99 – 4.21 (м, 4Н, $2CH_2CH_3$), 5.15 (с, 1Н, CH), 6.15 (д, 1Н, фуран, $J = 3.4$ Гц), 7.17 (д, 1Н, фуран, $J = 3.4$ Гц), 7.41 (т, 1Н, ArH, $J = 7.6$ Гц), 7.51 (т, 1Н, ArH, $J = 7.2$ Гц), 7.96 (д, 1Н, ArH, $J = 8.1$ Гц), 8.11 (д, 1Н, ArH, $J = 7.9$ Гц), 9.08 (с, 1Н, NH). Обчислено, %, $C_{24}H_{24}N_2O_5S$: С 63.59; Н 5.28; N 6.28. Знайдено, %: С 63.70; Н 5.35; N 6.19.

Висновки до розділу 4

1. Вивчено взаємодію 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду зі сполуками з активною метиленою групою, зокрема з тіазоліацетонітрилами та ціанацетамідами. Отримано низку нових похідних 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N-R*-акриламідів та 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів. За реакцією Ганча синтезовано діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат. Для усіх синтезованих сполук досліджено протипухлинну активність.
2. Встановлено, що похідні 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів проявляють високу цитотоксичну дію. Натомість 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N-R*-акриламіди та діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат були малоактивні.
3. Ідентифіковано 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил з протипухлинною дією в концентрації ($MG-MID = 0.69$ мкМ), що є на порядок нижчою, ніж у препаратів порівняння. Найбільш чутливими виявилися до цієї сполуки лінії лейкемії (середня інгібуюча концентрація $GI_{50} = 0.27$ мкМ).

За матеріалами розділу 4 опубліковано праці [210-212].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ADME-ТОХ ПАРАМЕТРІВ НАЙБІЛЬШ ПЕРСПЕКТИВНИХ СПОЛУК ПРОТИПУХЛИННОЇ, ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ

Дизайн ліків – це тривалий, вартісний та трудоємний процес, який не завжди приводить до успіху. Він займає понад 10–15 років і потребує інвестицій понад 1–2 мільярди доларів США на кожен новий препарат, який буде схвалено для клінічного використання [213]. Аналіз даних клінічних випробувань з 2010 по 2017 р.р. показує чотири можливі причини, пов'язані з 90% невдач на стадії клінічних випробувань у розробці ліків: недостатня ефективність (40–50%), токсичність (30%), незадовільні фізико-хімічні властивості (10–15%), комерційні прорахунки фармацевтичних фірм (10%) [214, 215].

З початку 2000-х років почали використовувати *in silico* підходи для прогнозування таких важливих параметрів потенційних лікарських засобів як поглинання, розподілу, метаболізму та виведення та токсичності (ADME-Tox). Це дозволило відсіяти речовини, які безперспективні як лікарські засоби на перших етапах проектування лікарського засобу [216].

Нами ідентифіковано високоактивні сполуки **2.11h, i, n, 2.15d, e, 2.32a, c, d, 2.49d-f, 2.51b, f, h, 3.18a, 4a, b** з протипухлинною, протимікробною та протизапальною активностями. Для оцінки перспектив подальшого розвитку досліджень цього типу речовин нами розраховано їхні ADME-Tox параметри з використанням електронних інтернет-ресурсів pkCSM і SwissADME [217-221].

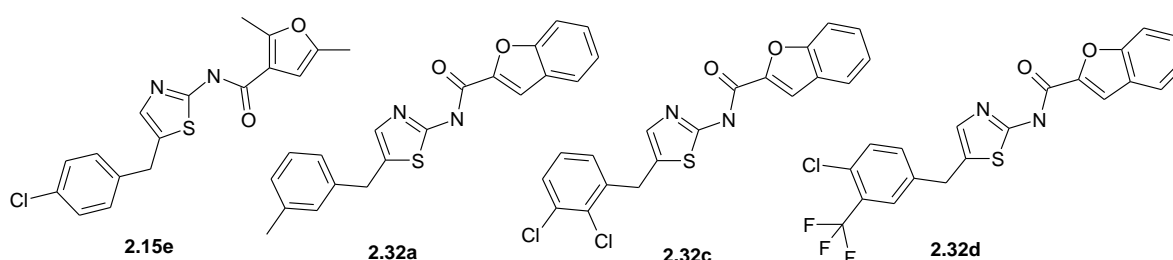
На основі аналізу фізико-хімічних характеристик були одержані наступні результати: всі сполуки відповідають правилам Ліпінського [66] щодо вимог значення величини молекулярної маси ($M_r = 249.697 - 445.956$), топологічна площа полярної поверхні [222] становить від 42.24 до 119.19 Å². Кількість донорів і акцепторів водневого зв'язку знаходиться в оптимальних межах. Для сполук **2.32c, d, 2.49d-f, 3.18a, 4a, b** є перевищення значення ліпофільності. Це

означає, що в процесі оптимізації цих сполук є необхідність введення полярних функціональних груп. Вищезгадані факти дають підстави стверджувати, що на основі досліджуваних сполук можна створити агенти з високою біодоступністю та афінністю до відповідного ензиму [223].

У таблиці 5.1 представлено ADME-Tox параметри сполук **2.15e** та **2.32a, c, d**, що проявляють протипухлинну активність.

Таблиця 5.1

ADME-Tox параметри [220, 221] амідів 2.15e та 2.32a, c, d, що володіють протипухлинною активністю



Parameter	2.15e	2.32a	2.32c	2.32d
1	2	3	4	5
Molecular properties				
Molecular weight	346.839	348.427	403.29	436.842
LogP	4.84944	5.04082	6.0392	6.4046
Rotatable bonds	4	4	4	4
H-bond acceptors	4	4	4	4
H-bond donors	1	1	1	1
Molar Refractivity	92.99	100.52	105.57	105.57
TPSA	83.37	83.37	83.37	83.37
Absorption				
Water solubility (log mol/L)	-4.754	-4.589	-5.088	-5.27
Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.461	1.238	1.215	1.222
Intestinal abs. (human) (% Absorbed)	91.669	91.953	89.23	87.814
Skin permeability (log Kp) (sm/h)	-2.628	-2.714	-2.716	-2.73
Distribution				
VDss (human) (log L/kg)	0.105	0.317	0.274	0.273
Fraction unbound (human) (Fu)	0.081	0.053	0.008	0.021
BBB permeability (log BB)	0.358	0.234	0.211	0.104
CNS permeability (log PS)	-1.833	-1.683	-1.535	-1.485
Metabolism				
CYP2D6 substrate	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes
Excretion				
Total clearance (log ml/min/kg)	-0.081	-0.014	0.098	0.022
Renal OCT2 substrate	Yes	No	No	No
Toxicity				
Ames toxicity	No	No	No	No
Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	0.084	0.211	0.486	0.424
hERG I inhibitor	No	No	No	No
hERG II inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes
Oral rat acute toxicity (LD ₅₀) log(1/(mol/kg))	2.354	2.657	2.574	2.676
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	0.572	1.037	0.631	0.362
Hepatotoxicity	Yes	Yes	Yes	Yes
Skin sensitization	No	No	No	No
<i>Tetrahymena pyriformis</i> toxicity (log ug/L)	0.739	0.398	0.385	0.37
Minnow toxicity (log mM)	0.986	-0.832	-0.345	-0.252

Проникність і розчинність є важливими критеріями, що визначають всмоктування лікарських засобів з шлунково-кишкового тракту. Згідно з даними інтернет-ресурсу pkCSM, оптимальним вважається значення параметру кишкової абсорбції людини більше 60%. Цей параметр важливий для вибору потенційних кандидатів в лікарські засоби. Згідно з проведеними розрахунками аналізовані сполуки **2.15e**, **2.32a, c, d** ефективно всмоктуватимуться у кишківнику, з відсотком всмоктування 87.814 – 91.953%, а отже і будуть біодоступними при пероральному прийомі.

Клітини Caco-2 представляють морфологічні та функціональні характеристики клітин тонкої кишки та здатні бути моделлю для оцінки проникності препарату *in vivo* через їх схожість з ентероцитами людини. У доклінічних дослідженнях модель Caco-2 використовується для прогнозування проникності субстанції крізь шлунково-кишковий тракт [224]. Згідно розрахунків за цією моделлю можна очікувати проблеми з проникністю наших сполук крізь шлунково-кишковий тракт.

Трансдермальний спосіб введення лікарських засобів в організм є одним з найбільш зручних. Здатність проникати крізь шкірний покрив виражається

константою проникності шкіри $\log K_p$ (см/год) [225]. Проведені розрахунки показали, що досліджувані речовини здатні проникати крізь шкіру, що може бути враховано при дизайні лікарської форми.

Важливим аспектом біологічної дії органічних речовин є здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр. Лікарські засоби, які діють на центральну нервову систему, повинні легко долати гематоенцефалічний бар'єр, натомість речовини, для яких не передбачається дія на центральну нервову систему, не мають проходити крізь гематоенцефалічний бар'єр, оскільки це може призвести до розвитку різноманітних побічних ефектів. Для усіх аналізованих сполук **2.15e** та **2.32a, c, d** прогнозується здатність проникати у центральну нервову систему, що підтверджується критерієм $\log PS$ для всіх цих сполук > -2 ($\log PS = -1.485 - -1.833$). Також ймовірно вони долатимуть гематоенцефалічний бар'єр.

Згідно з розрахунками, передбачається рівномірний розподіл досліджуваних речовин **2.15e** та **2.32a, c, d** між тканинами і плазмою, що викликатиме повільне настання фармакологічного ефекту, а також, що тестовані речовини не будуть швидко елімінуватися і ефект зберігатиметься триваліший час.

Метаболізм ксенобіотиків здійснюється через систему ферментів, які отримали назву P450 (CYP). Цитохром P450 є важливим метаболічним ферментом, що знаходиться в печінці. Він окиснює ксенобіотики, таким чином підвищує їх водорозчинність і полегшує їх виведення. Багато ліків дезактивуються цитохромом P450, проте відомі випадки і активації [226-228]. Для отриманих сполук **2.15e** та **2.32a, c, d** прогнозується різнопланова дія щодо п'яти основних ізоформ CYP, зокрема для CYP3A4 є субстратами, в той же час ці сполуки є інгібіторами CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Взаємодія досліджуваних речовин з ізоформою CYP2D6 не передбачається.

Для всіх сполук **2.15e, 2.32a, 2.32c, 2.32d** токсичність Еймса відсутня, що вказує на імовірність немутагенності та неканцерогенності цих лігандів. Однак для усіх досліджуваних речовин прогнозується гепатотоксичність. Усі аналізовані сполуки не впливають на сенсibiliзацію шкіри і відповідно при

потраплянні на шкіру не викликають алергічний контактний дерматит. Вказаний факт додатково підтверджує можливість трансдермального введення цих речовин. Гостра токсичність на щурах (LD_{50}) усіх сполук **2.15e** та **2.32a, c, d** є в межах $2.354 - 2.676 \log(1/(\text{mol/kg}))$, належать до 3-го класу токсичності.

На базі фізико-хімічних параметрів нами з використанням ресурсу SwissADME [221] побудовано радар біодоступності (рис. 5.1). Було враховано такі фізико-хімічні властивості як ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) та гнучкість (FLEX). Рожева область радару вказує допустимі значення властивостей для того, щоб вважати сполуку лікоподібною. Оптимальний діапазон для кожної властивості становить наступні межі – ліпофільність: XLOGP3 від -0.7 до +5.0; розмір: молекулярна маса від 150 до 500 г/моль; полярність: TPSA від 20 до 130 \AA^2 ; розчинність: $\log S$ не вище 6; насиченість: частка sp^3 гібридизованих атомів карбону не менше 0.25; гнучкість: не більше 9 зв'язків, що обертаються [229, 230].

Як можна побачити з рис. 5.1, більшість параметрів, які прогнозують біодоступність, є оптимальними для сполук **2.15e** та **2.32a, c, d**. Відчутне відхилення спостерігається тільки щодо частки sp^3 гібридизованих атомів карбону. Цей факт означає, що є небезпека, що досліджуваний ліганд не зможе набути оптимальну конфігурацію для зв'язування з рецептором.

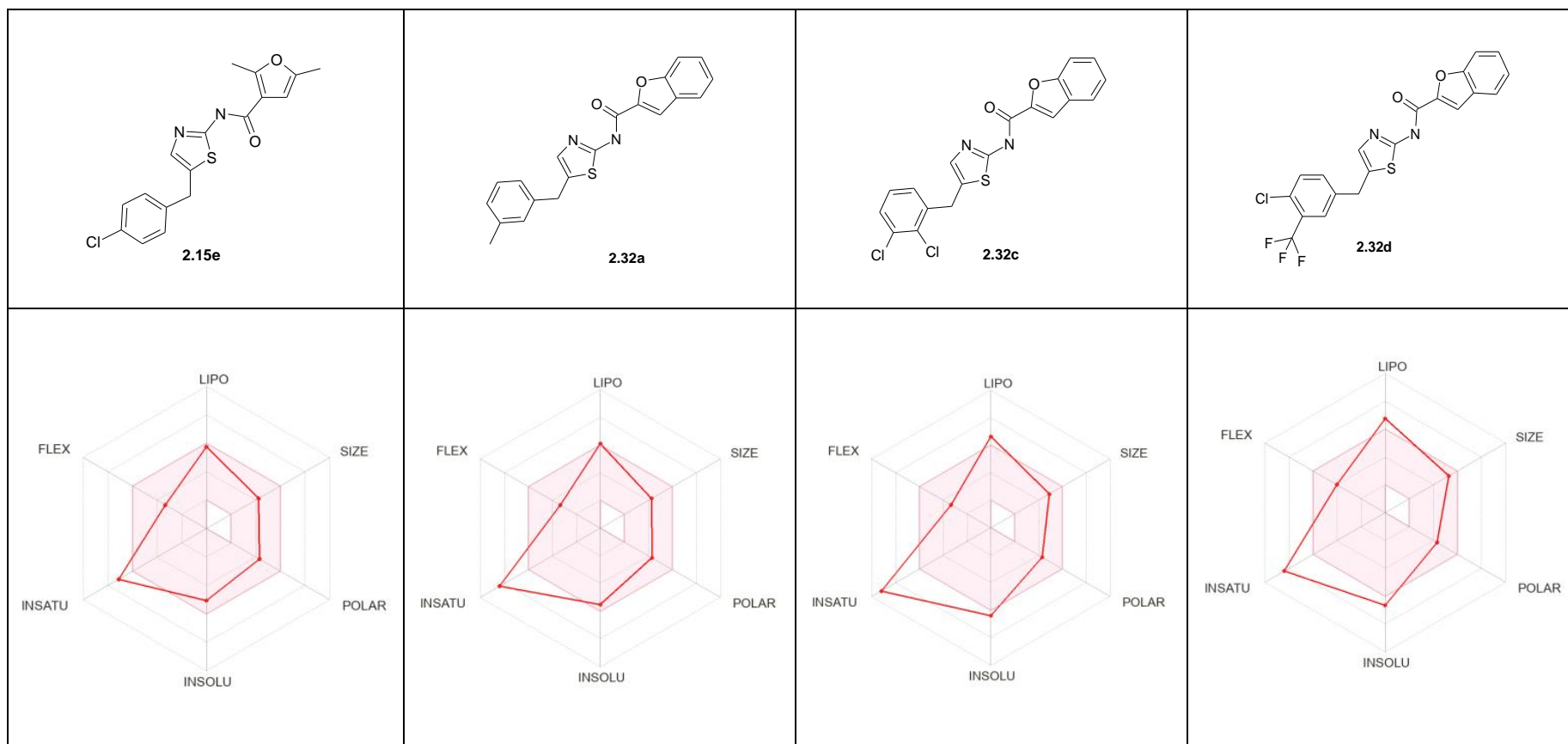


Рис. 5.1. Радар біодоступності [221] сполук **2.15e** та **2.32a, c, d**, що володіють протипухлинною активністю

Для прогнозування шлунково-кишкового всмоктування та проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) ми використали BOILED-Egg модель з використанням електронного ресурсу [221]. Обидва параметри відіграють важливу роль у процесі розробки ліків. Згідно з запропонованим способом візуалізації, авторами роботи [231] білою областю в моделі BOILED-Egg представлена висока ймовірність пасивного поглинання у шлунково-кишковому тракті, жовта область представляє високу ймовірність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Синій колір індикатора молекули показує, що молекула активно виділяється Р-глікопротеїном (Р-gp), представленим як (PGP+), тоді як індикатор червоного кольору показує несубстрат Р-gp, представлений як (PGP-) [230, 232-234].

Аналізуючи BOILED-Egg діаграму (рис. 5.2), для 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксаміду **2.15e**, бензофуран-2-карбоксамідів **2.32a, c**, передбачається їхня здатність до абсорбції в шлунково-кишковому тракті (біла область на рис. 5.2) і не проникають через гематоенцефалічний бар'єр (жовта область на рис. 5.2), що створює передумови для створення ліків з пероральним шляхом прийому, який є найбільш зручний для пацієнтів. Ці ж три сполуки **2.15e, 2.32a, c** не є субстратом Р-gp, що означає, що не буде проблем із виведенням препарату. З усіх цих речовин тільки *N*-{5-[4-хлоро-3-(трифторметил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл}-1-бензофуран-2-карбоксамід **2.32d** позначений точкою синього кольору, що означає, що вказана сполука є субстратом Р-gp. Оскільки на діаграмі індикатор молекули знаходиться поза межами жовтої та білої областей, то для цієї сполуки **2.32d** можливі проблеми з біодоступністю.

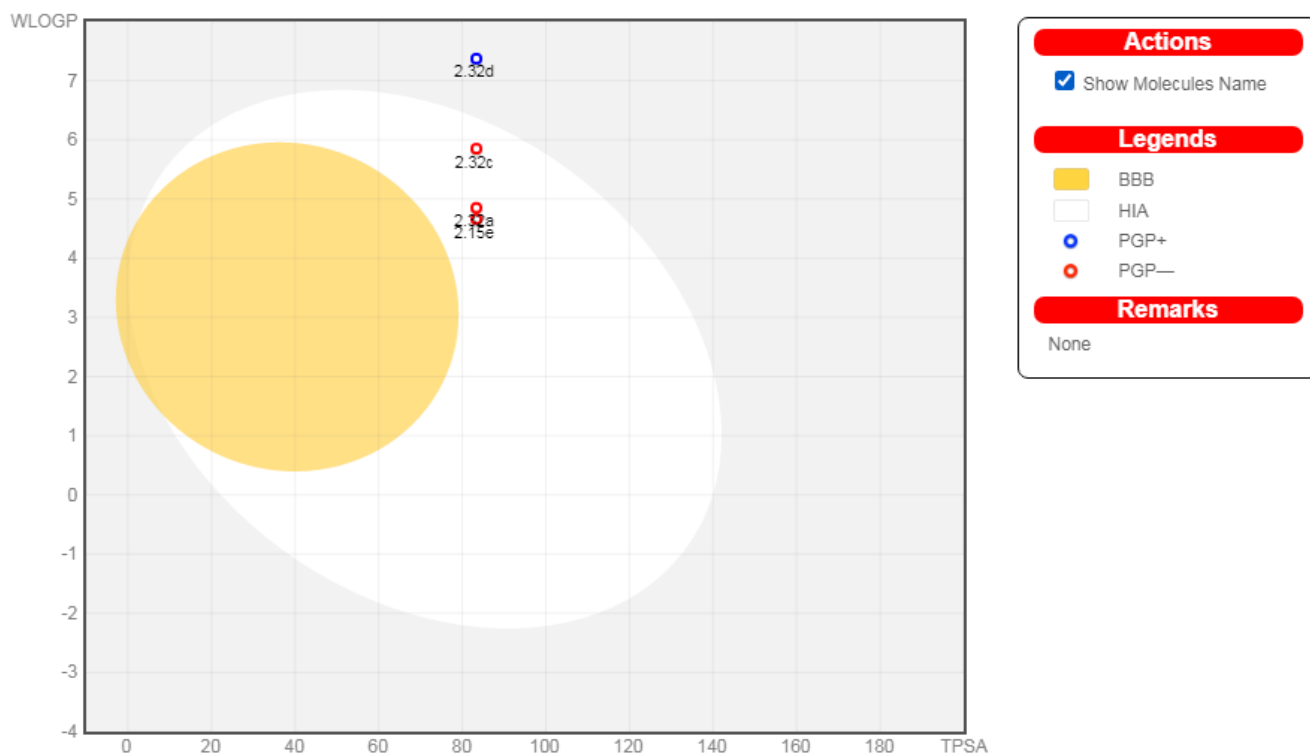
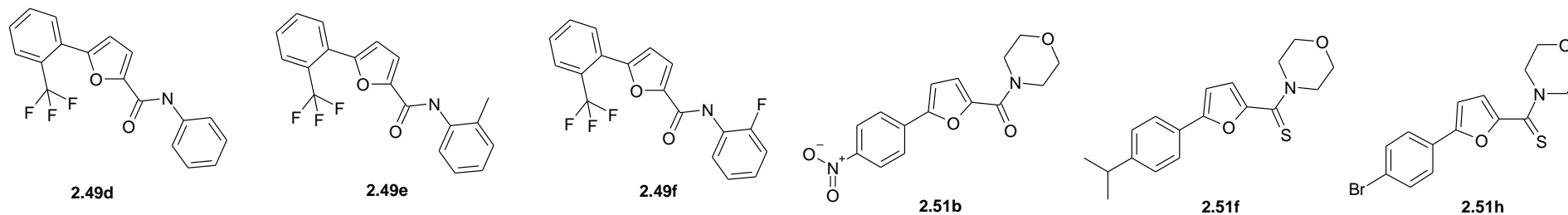


Рис. 5.2. BOILED-Egg модель [221] амідів **2.15e** та **2.32a, c, d**, що володіють протипухлинною активністю.

Для сполук **2.49d-f** та **2.51b, f, h** з протимікробною активністю ADME-Tox параметри представлено у таблиці 5.2, а також радар біодоступності зображено на рис. 5.3.

ADME-T параметри [220, 221] сполук 2.49d-f та 2.51b, f, h з протимікробною активністю



Parameter	2.49d	2.49e	2.49f	2.51b	2.51f	2.51h
1	2	3	4	5	6	7
Molecular properties						
Molecular weight	345.32	345.32	349.283	302.286	315.438	352.253
LogP	5.52612	5.52612	5.3568	2.3272	4.0777	3.7168
Rotatable bonds	3	3	3	3	3	2
H-bond acceptors	2	2	2	5	3	3
H-bond donors	1	1	1	0	0	0
Molar Refractivity	83.36	88.33	83.32	83.36	96.49	89.61
TPSA, Å ²	42.24	42.24	42.24	88.50	57.70	57.70
Absorption						
Water solubility (log mol/L)	-5.424	-5.101	-5.019	-3.779	-4.808	-4.601
Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.605	1.831	1.966	0.895	1.671	1.717
Intestinal abs. (human) (% Absorbed)	89.729	88.509	87.953	94.891	94.474	93.407
Skin permeability (log Kp) (sm/h)	-2.699	-2.633	-2.654	-2.776	-2.308	-2.337
Distribution						
VDss (human) (log L/kg)	0.07	0.4	0.212	-0.118	0.564	0.281
Fraction unbound (human) (Fu)	0.052	0	0.002	0.223	0.143	0.221
BBB permeability (log BB)	0.561	0.488	0.468	-0.594	0.529	0.386
CNS permeability (log PS)	-1.185	-1.345	-1.371	-2.262	-1.841	-1.983

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7
Metabolism						
CYP2D6 substrate	No	No	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor	No	Yes	Yes	No	No	No
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Excretion						
Total clearance (log ml/min/kg)	0.032	0.086	-0.106	0.564	0.524	0.447
Renal OCT2 substrate	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Toxicity						
Ames toxicity	Yes	Yes	No	Yes	No	No
Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	-0.127	0.031	0.029	-0.31	-0.278	-0.409
hERG I inhibitor	No	No	No	No	No	No
hERG II inhibitor	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Oral rat acute toxicity (LD ₅₀) log(1/(mol/kg))	2.433	2.379	2.354	2.73	2.64	2.714
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	0.9	0.759	0.784	1.344	0.542	0.793
Hepatotoxicity	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
Skin sensitization	No	No	No	No	No	No
<i>Tetrahymena pyriformis</i> toxicity (log ug/L)	0.907	0.871	0.852	0.811	1.892	1.487
Minnow toxicity (log mM)	0.173	1.85	1.966	1.297	0.406	0.716

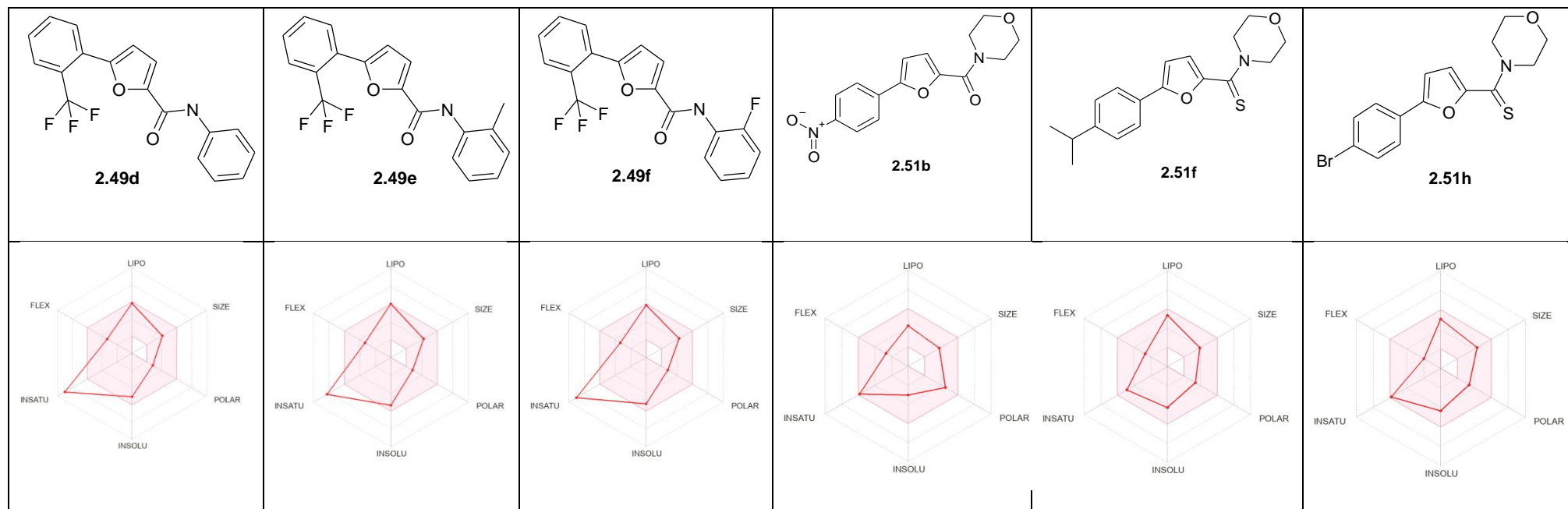


Рис. 5.3. Радар біодоступності [221] сполук **2.49d-f** та **2.51b, f, h** з протимікробною активністю.

Для усіх досліджуваних сполук 5-[2-(трифторметил)феніл]-*N*-(арил)-2-фурамідів **2.49d-f** та морфоліду **2.51b** і його тіоамідних аналогів **2.51f, h** прогнозується відсоток всмоктування 88.509 – 94.891%, що вказує на здатність цих речовин ефективно всмоктуватися у кишківнику і можливості біодоступності при пероральному прийомі. Для сполук **2.49d-f** прогнозується добра здатність проникати в ЦНС ($\log PS$ становить від -1.185 до -1.371). Для сполук **2.51b, 2.51f, 2.51h** ймовірність такого проникнення дещо менша. Вказаний факт також дає підстави, що згадані сполуки **2.49d-f, 2.51b, 2.51f, 2.51h** доцільно досліджувати для боротьби з нейроінфекціями, спричиненими бактеріальними збудниками. Оцінено ВВВ проникність (ВВВ permeability) за величиною $\log BB$, що є логарифмічним відношенням концентрації ліків у мозку до плазми. Для всіх сполук, за винятком **2.51b**, величина $\log BB > 0.3$, що означає легкість перетинання органічною речовиною гематоенцефалічного бар'єру. Об'єм розподілу (VD_{ss}) для сполуки **2.51f** становить $0.564 \log$ л/кг, що вказує на те, що препарат більше розподіляється в тканинах, а не в плазмі. Для решти сполук прогнозований логарифм VD_{ss} є в помірних межах, що передбачає рівномірний розподіл між тканинами і плазмою. Проникнення крізь шкіру для тіоамідних аналогів морфоліду **2.51f, h** є з низькою ймовірністю.

Крім ADME параметрів, проведено також оцінку токсичності усіх досліджуваних **2.49d-f** та **2.51b, f, h**. Для речовин **2.49d-f, 2.51f** прогнозується гепатотоксичність, в той час як **2.51b, 2.51h** негепатотоксичні. Сполуки **2.51b, 2.51f, 2.51h** не є інгібіторами hERG (гену специфічних калієвих каналів серця) і не прогнозується їх кардіотоксичність. Для сполук **2.49f, 2.51f** та **2.51h** токсичність Еймса відсутня, а отже ці ліганди ймовірно не будуть проявляти мутагенність і канцерогенність. Навпаки для сполук **2.49d, 2.49e** та **2.51b** прогнозується токсичність Еймса. Стосовно оцінки сенсibiliзації шкіри, усі аналізовані сполуки **2.49d-f, 2.51b, 2.51f, 2.51h** не проявляють впливу на чутливість шкіри, що важливо для прогнозу, чи може речовина при потраплянні на шкіру викликати алергічний контактний дерматит. Прогнозована гостра токсичність на щурах

(LD₅₀) усіх сполук становить $2.354 - 2.73 \log(1/(\text{mol/kg}))$, є малотоксичні, належать до 3 – 4 класу токсичності.

Згідно з концепцією [229] для морфоліду **2.51b** та його біоізостерних тіоамідів **2.51f, h** прогнозується висока біодоступність. Відчутне відхилення спостерігається тільки щодо частки sp^3 гібридизованих атомів карбону (рис. 5.3). Цей факт означає, що є небезпека, що досліджуваний ліганд не зможе набути оптимальну конфігурацію для зв'язування з рецептором.

На BOILED-Egg діаграмі (рис. 5.4) всі сполуки **2.49d-f** та **2.51b, f, h** потрапляють в прийнятні межі біодоступності. Зокрема, 4-{{5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил}карбонотіол}морфолін **2.51f** та 4-{{5-(4-Бромфеніл)-2-фурил}карбонотіол}морфолін **2.51h** займають жовту область, що вказує на високу імовірність проникнення вказаних речовин через гематоенцефалічний бар'єр. Натомість для 4-{{5-(4-нітрофеніл)-2-фуроїл}морфоліну **2.51b** такої здатності долати ГЕБ не прогнозується, а передбачається ефективно пасивне поглинання у шлунково-кишковому тракті, що також буде імовірним і для інших досліджуваних сполук – 5-{{2-(трифторметил)феніл}-N-(арил)-2-фурамідів **2.49d-f**.

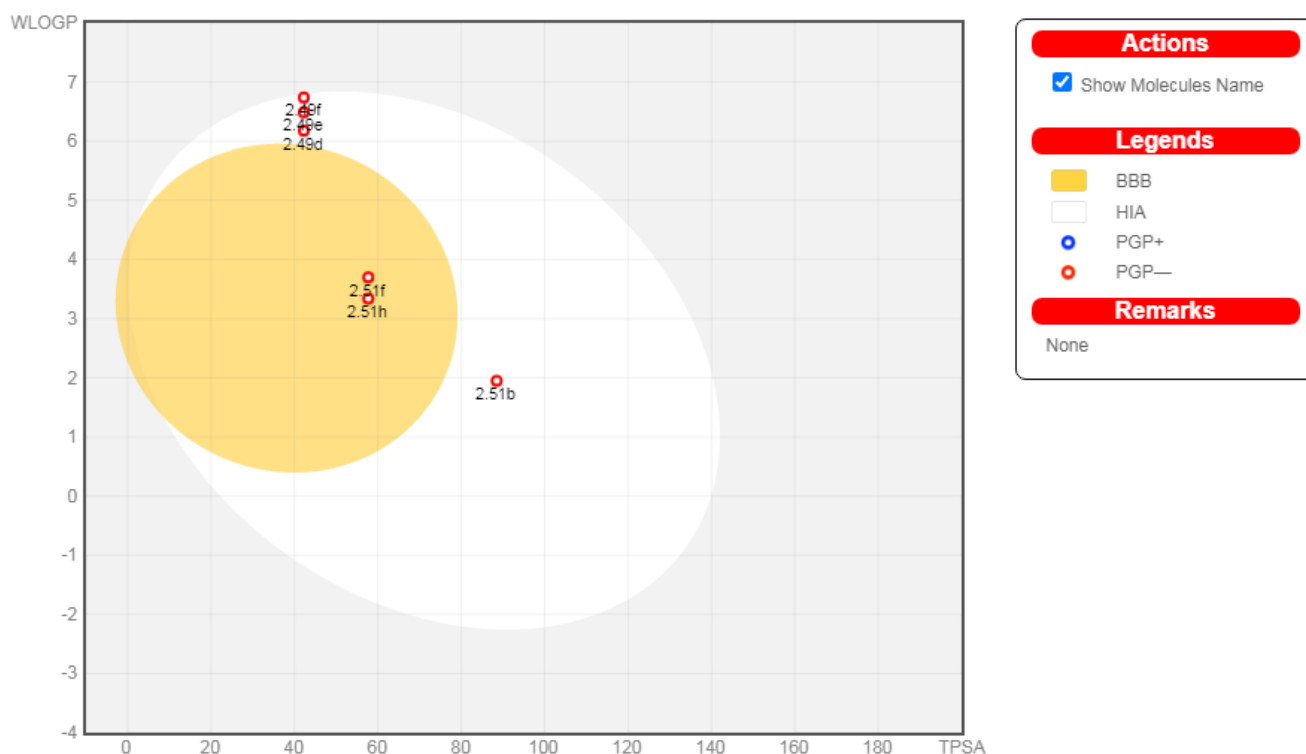
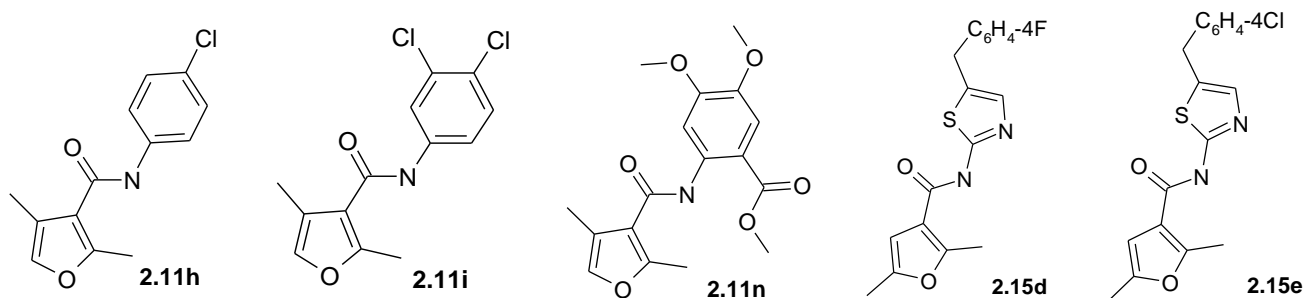


Рис. 5.4. BOILED-Egg [221] модель сполук **2.49d-f** та **2.51b, f, h** з протимікробною активністю.

Для сполук **2.11h**, **i**, **n** та **2.15d**, **e** з високою протизапальною активністю ADME-Тох властивості наведено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

ADME-Тох параметри [220, 221] сполук 2.11h, i, n та 2.15d, e з протизапальною активністю



Parameter	2.11h	2.11i	2.11n	2.15d	2.15e
1	2	3	4	5	6
Molecular properties					
Molecular weight	249.697	284.142	333.34	330.384	346.839
LogP	3.80214	4.45554	2.95254	4.33514	4.84944
Rotatable bonds	2	2	5	4	4
H-bond acceptors	2	2	6	4	4
H-bond donors	1	1	1	1	1
Molar Refractivity	67.86	72.87	87.12	87.94	92.99
TPSA, Å ²	42.24	42.24	87.00	83.37	83.37
Absorption					
Water solubility (log mol/L)	-4.131	-5.155	-3.63	-4.287	-4.754
Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.207	1.167	1.267	1.435	1.461
Intestinal abs. (human) (% Absorbed)	91.342	91.011	96.592	92.626	91.669
Skin permeability (log Kp) (sm/h)	-2.736	-2.837	-2.797	-2.682	-2.628
Distribution					
VDss (human) (log L/kg)	0.047	0.168	-0.174	0.035	0.105
Fraction unbound (human) (Fu)	0.146	0.125	0.238	0.129	0.081
BBB permeability (log BB)	0.305	0.238	-0.255	0.232	0.358
CNS permeability (log PS)	-1.465	-1.473	-3.019	-2.021	-1.833
Metabolism					
CYP2D6 substrate	No	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	No	Yes	No	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor	Yes	Yes	No	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor	No	No	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	No	No	No	Yes
Excretion					
Total clearance (log ml/min/kg)	0.04	0.225	0.807	-0.096	-0.081
Renal OCT2 substrate	No	No	No	No	Yes

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6
Toxicity					
Ames toxicity	No	No	No	No	No
Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	0.42	0.432	0.598	0.175	0.084
hERG I inhibitor	No	No	No	No	No
hERG II inhibitor	No	No	No	Yes	Yes
Oral rat acute toxicity (LD ₅₀) log(1/(mol/kg))	2.479	2.699	2.433	2.307	2.354
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	1.298	1.159	1.375	0.676	0.572
Hepatotoxicity	No	No	Yes	No	Yes
Skin sensitization	No	No	No	No	No
<i>Tetrahymena pyriformis</i> toxicity (log ug/L)	1.499	1.826	0.281	0.632	0.739
Minnow toxicity (log mM)	1.487	0.741	0.273	1.436	0.986

Аналізуючи результати дослідження (табл. 5.3), відзначаємо високий відсоток всмоктування для сполук **2.11h, i, n, 2.15d, e** зі значенням 91.011 – 96.592%, що означає ефективність всмоктування вказаних речовин в кишківнику, а також і високу біодоступність при пероральному прийомі. Прогнозується, що сполуки з величиною $\log PS > -2$ добре проникатимуть у центральну нервову систему, зокрема аміді **2.11h, i** та **2.15 e** зі значеннями $\log PS$ - 1,465, -1,476 та -1,833 відповідно. Для речовини **2.15d** така імовірність проникнення є меншою, а сполука **2.11n** з $\log PS < -3$ вважається такою, що не здатна проникати в ЦНС. Також та ж сполука **2.11n**, як прогнозується, важко долатиме гематоенцефалічний бар'єр, оскільки величина $\log BB$ становить -0.255, в той час як речовини **2.11h** та **2.15e** з $\log BB > 0.3$ легко його проходять. Об'єм розподілу для сполуки **2.11n** $\log VD_{ss}$ становить -0.174, що вказує на те, що препарат більше розподіляється в плазмі крові, а не в тканинах. Для решти сполук прогнозований логарифм VD_{ss} є в межах, що вказують на ймовірний рівномірний розподіл загальної дозу препарату, щоб отримати однакову концентрацію як у тканинах, так і в плазмі крові.

Вивчено також ймовірність токсичності тестованих сполук. Усі сполуки **2.11h, i, n, 2.15d, e** не проявлятимуть мутагенності і канцерогенності, оскільки тест Еймса негативний. Гепатотоксичність прогнозується тільки для речовин **2.11n, 2.15e**. Сполуки **2.11h, i, n** не є інгібіторами hERG (гену специфічних

калієвих каналів серця) і тому не прогнозується їх кардіотоксичність. Усі досліджувані амідни **2.11h, i, n, 2.15d, e** не впливатимуть на чутливість шкіри. Величина LD_{50} щодо гострої токсичності на щурах для усіх сполук є в межах $2.307 - 2.699 \log(1/(\text{mol/kg}))$, належать до 3 – 4 класу токсичності.

У випадку сполук **2.11h, i, 2.15d, e** згідно з радаром біодоступності (рис. 5.5) всі параметри є оптимальними, за винятком фракції sp^3 гібридизованих атомів карбону, величина якої має незначне відхилення. Для сполуки **2.11n** не спостерігалось жодних відхилень. Слід зазначити, що цей амід проявив високу *in vivo* протизапальну активність, що можна пов'язати з його біодоступністю. Цей факт підтверджує доцільність прогнозування з використанням ресурсу [221].

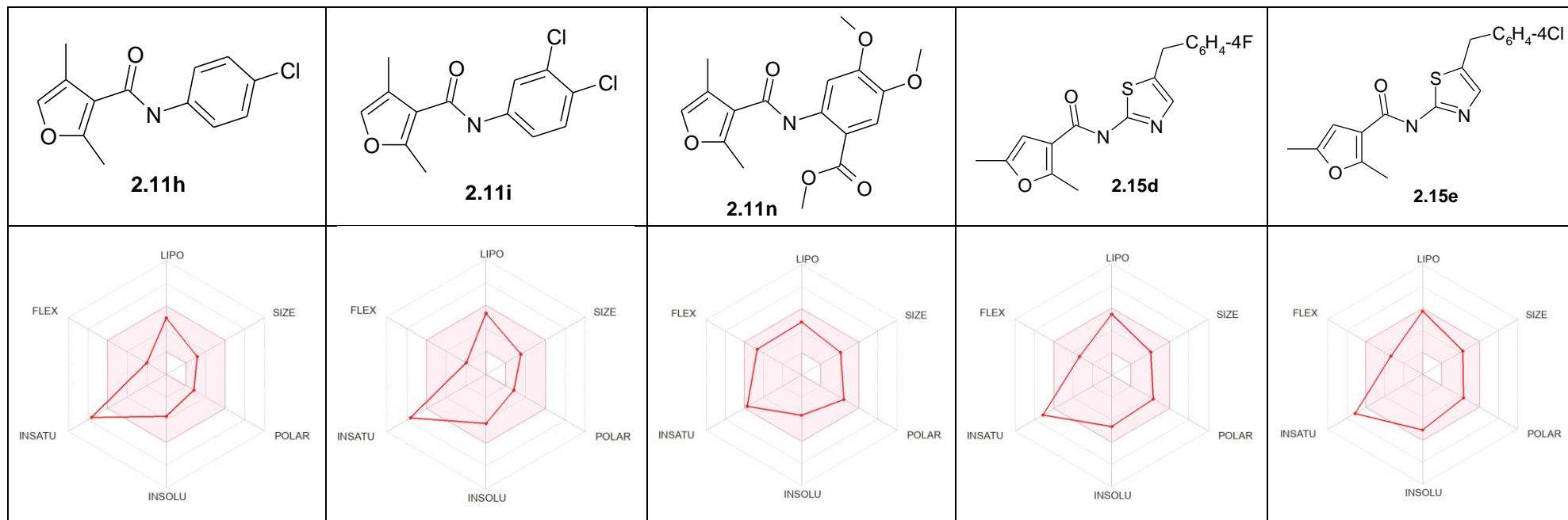


Рис. 5.5. Радар біодоступності [221] сполук **2.11h, i, n** та **2.15d, e** з протизапальною активністю.

На BOILED-Egg діаграмі (рис. 5.6) всі сполуки **2.11h**, **i**, **n** та **2.15d**, **e** потрапляють у прийнятні межі біодоступності. Згідно з цією діаграмою, для 2,4-диметил-*N*-(4-хлорофеніл)-3-фурамиду **2.11h** та 2,4-диметил-*N*-(3,4-дихлорофеніл)-3-фурамиду **2.11i** передбачається висока імовірність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Збільшення геометричних параметрів замісника біля нітрогену амідного зв'язку (сполуки **2.11n**, **2.15d**, **e**) знижує таку імовірність. В той же час, для них прогнозується висока імовірність ефективного пасивного поглинання у шлунково-кишковому тракті.

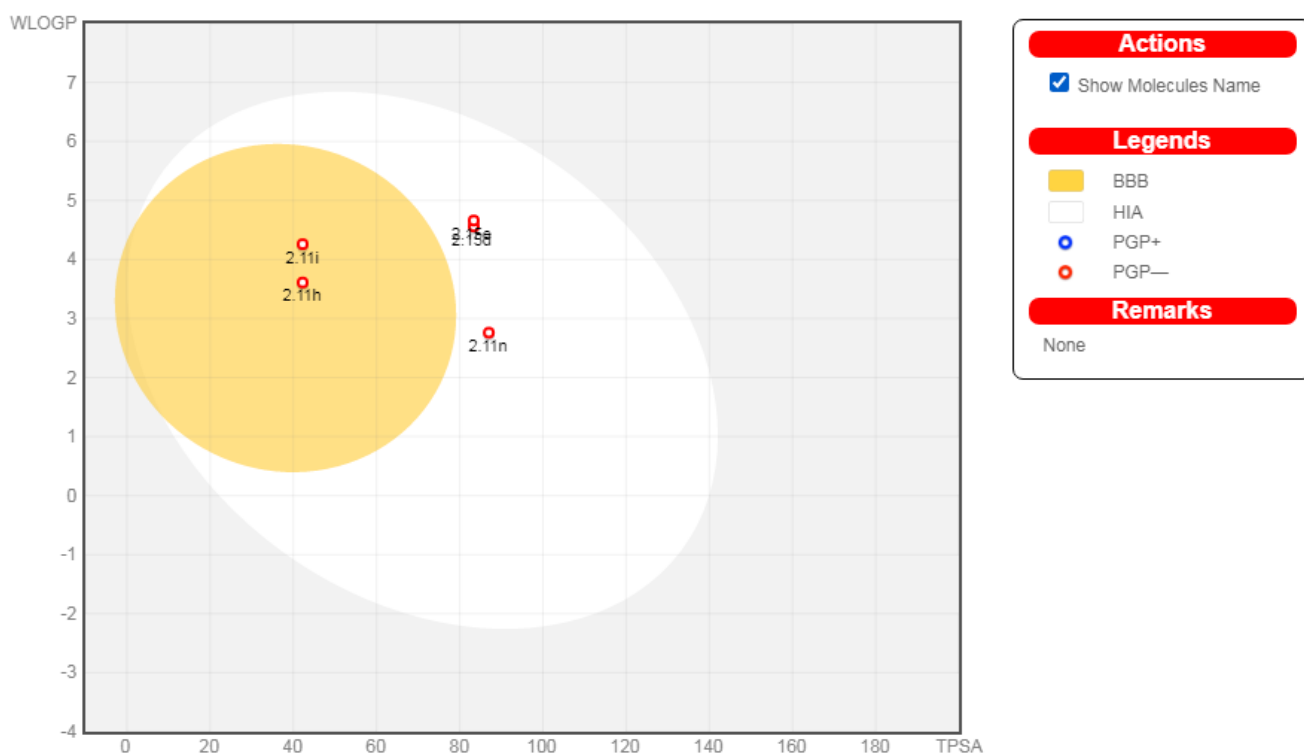


Рис. 5.6. BOILED-Egg модель [221] сполук **2.11h**, **i**, **n** та **2.15d**, **e** з протизапальною активністю.

Цікаво відзначити, що аналізовані відомі протизапальні лікарські засоби (рис. 5.7), які є інгібіторами ЦОГ-2, знаходяться в білій області BOILED-Egg. Це дозволяє зробити припущення, що сполуки **2.11n**, **2.15d**, **e** також можуть бути селективними інгібіторами ЦОГ-2.

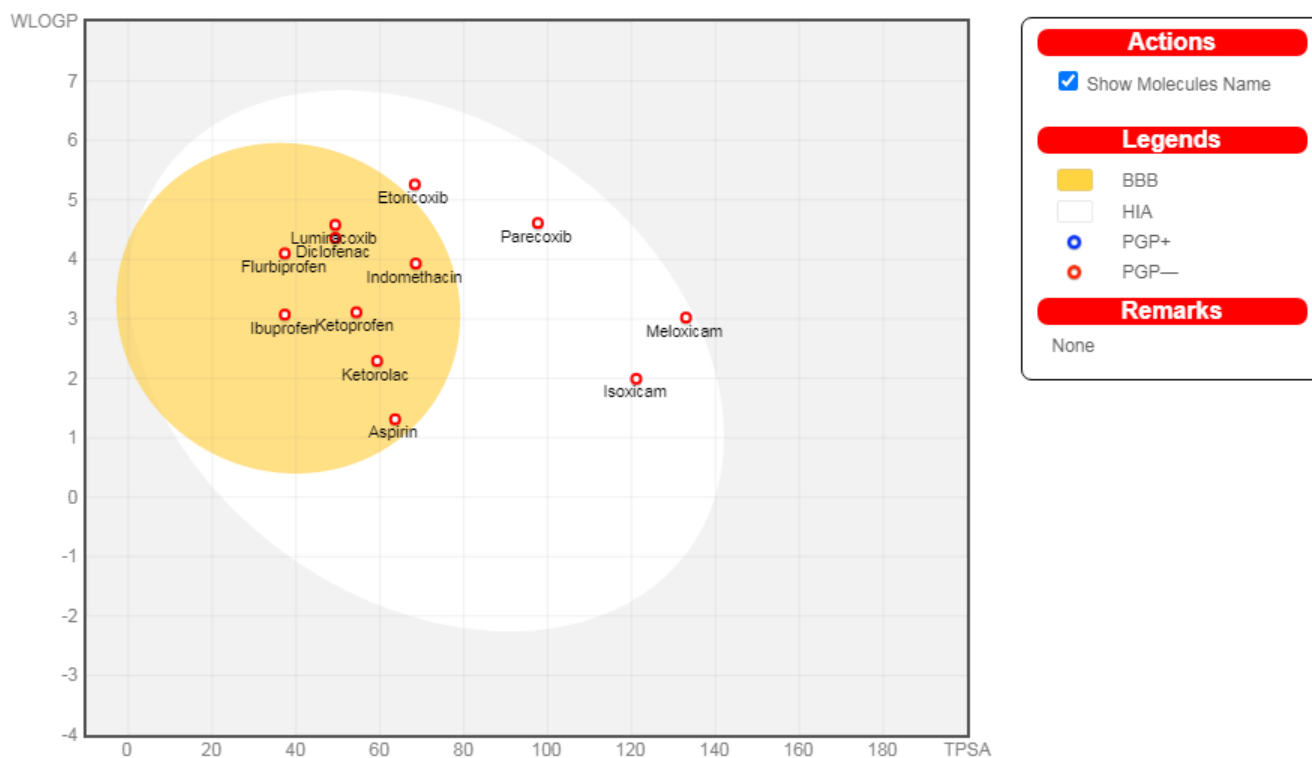


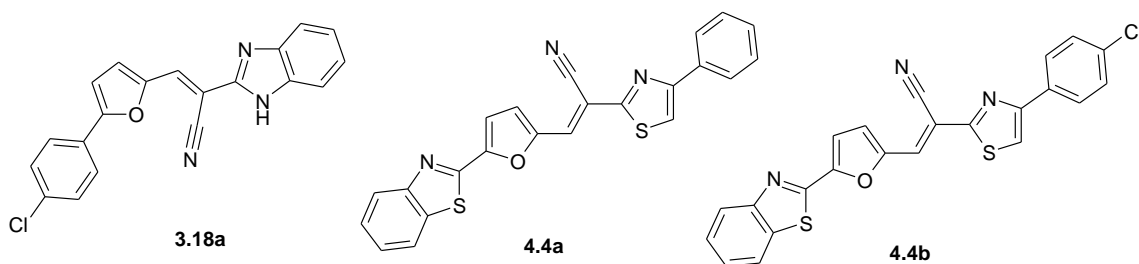
Рис. 5.7. BOILED-Egg модель [221] відомих протизапальних препаратів.

У таблиці 5.4 наведено ADME-Tox властивості для акрилонітрилів **3.18a** та **4.4a, b**, які проявили високу протипухлинну активність. Прогнозується, що аналізовані сполуки **3.18a** та **4.4a, b** ефективно всмоктуватимуться у кишківнику (величина всмоктування 86.128 – 94.055%), в організмі за концентрацією більше розподілятимуться в тканинах, а не в плазмі. Усі сполуки **3.18a** та **4.4a, b** проникатимуть у центральну нервову систему, оскільки $\log PS = -1.153 - -1.43$), що задовільняє критерій $\log PS > -2$. BBB проникність для сполук **4.4a, b** підпадає під критерій $\log BB > 0.3$, тобто передбачається проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр, сполука **3.18a** має менший $\log BB$.

З усіх аналізованих сполук тільки для сполуки **4.4a** відсутня токсичність Еймса, то ймовірно ця сполука матиме немутагенні і неканцерогенні властивості, на відміну від сполук **3.18a** і **4.4b**. Усі сполуки **3.18a** та **4.4a, b** негепатотоксичні та не впливають на сенсibiliзацію шкіри, малотоксичні, гостра токсичність на щурах (LD_{50}) становить 1.864 – 2.511 $\log(1/(\text{mol/kg}))$.

Таблиця 5.4

**ADME-Tox параметри [220, 221] акрилонітрилів 3.18a та 4.4a, b,
що володіють протипухлинною активністю**



Parameter	3.18a	4.4a	4.4b
1	2	3	4
Molecular properties			
Molecular weight	345.789	411.511	445.956
LogP	5.54048	6.74398	7.39738
Rotatable bonds	3	4	4
H-bond acceptors	3	6	6
H-bond donors	1	0	0
Molar Refractivity	98.73	118.36	123.37
TPSA, Å ²	65.61	119.19	119.19
Absorption			
Water solubility (log mol/L)	-2.983	-4.681	-5.449
Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	0.706	1.008	0.387
Intestinal abs. (human) (% Absorbed)	86.128	94.055	92.419
Skin permeability (log Kp)	-2.735	-2.725	-2.719
Distribution			
VDss (human) (log L/kg)	0.78	0.803	0.752
Fraction unbound (human) (Fu)	0	0.305	0.285
BBB permeability (log BB)	0.273	0.362	0.342
CNS permeability (log PS)	-1.431	-1.29	-1.153
Metabolism			
CYP2D6 substrate	Yes	No	No
CYP3A4 substrate	No	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor	Yes	Yes	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	Yes	Yes
Excretion			
Total clearance (log ml/min/kg)	0.842	0.458	0.321
Renal OCT2 substrate	Yes	No	No
Toxicity			
Ames toxicity	Yes	No	Yes
Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	0.243	0.684	0.614
hERG I inhibitor	No	No	No
hERG II inhibitor	Yes	Yes	Yes
Oral rat acute toxicity (LD ₅₀) log(1/(mol/kg))	2.511	1.864	1.897

Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	1.887	0.454	0.379
Hepatotoxicity	No	No	No
Skin sensitization	No	No	No
<i>Tetrahymena pyriformis</i> toxicity (log ug/L)	0.285	0.286	0.287
Minnow toxicity (log mM)	-0.603	-2.239	-2.231

Ароматичні карбо- та гетероцикли є основною складовою сполук **3.18a** та **4.4a, b**. Також у молекулах цих сполук є наявний жорсткий подвійний зв'язок. Внаслідок цього для параметру INSATU в радарі біодоступності (рис. 5.8) спостерігається значне відхилення. Сполуки **3.18a** та **4.4a, b** проявляють цитотоксичну активність, зокрема сполука **4.4a** виявляє біологічну дію в концентрації значно нижчій, ніж класичні протипухлинні препарати. Це дає підставити припустити, що структура цієї молекули є оптимальною для зв'язування з мішенню.

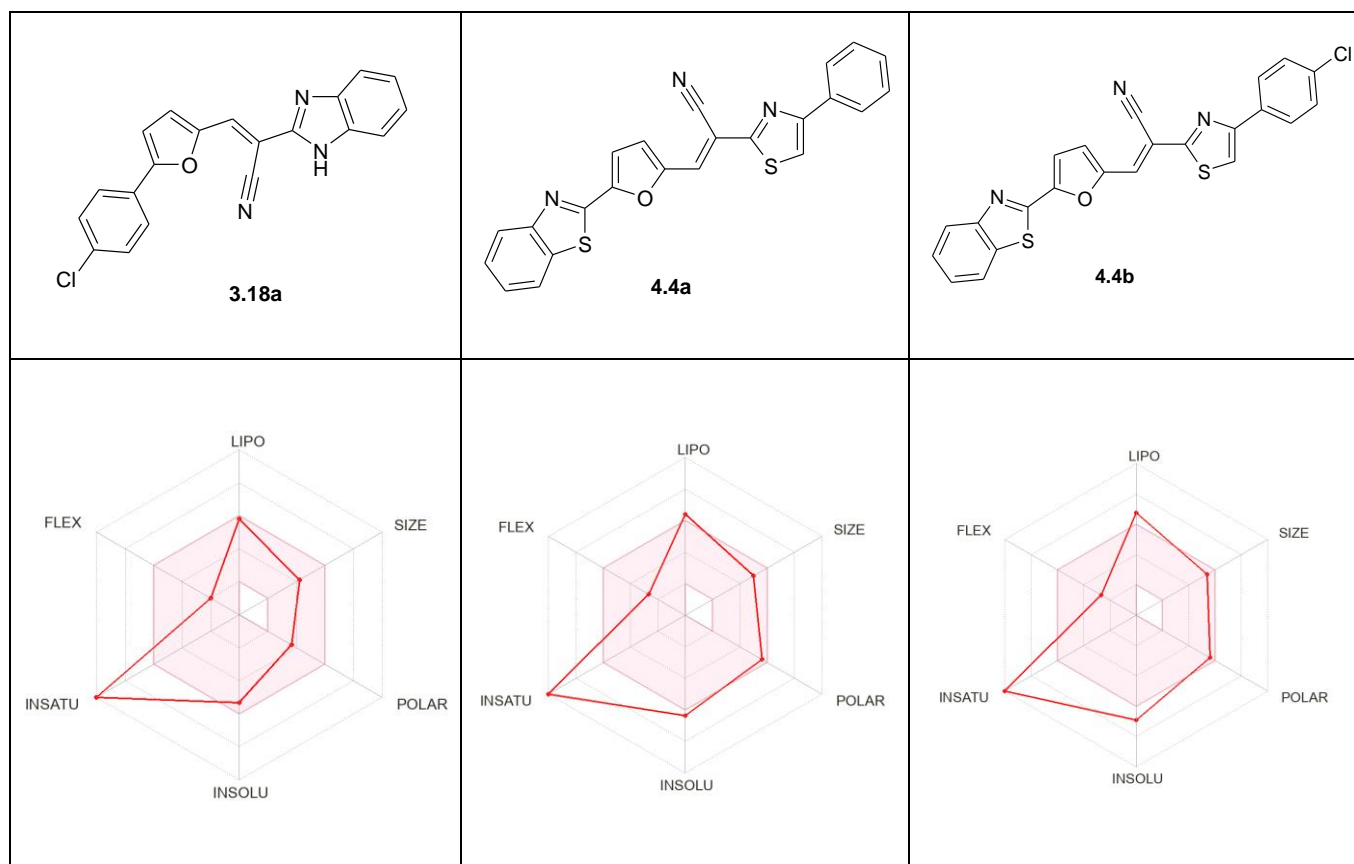


Рис. 5.8. Радар біодоступності [221] акрилонітрилів **3.18a** та **4.4a, b**, що володіють протипухлинною активністю.

На BOILED-Egg діаграмі (рис. 5.9) індикатори молекул **4.4a, b** знаходяться поза кольоровою зоною, що вказує на ймовірні проблеми з біодоступністю цих сполук. Натомість для сполуки **3.18a**, розташованій у білій області діаграми, прогнозується висока гастроінтестинальна абсорбція.

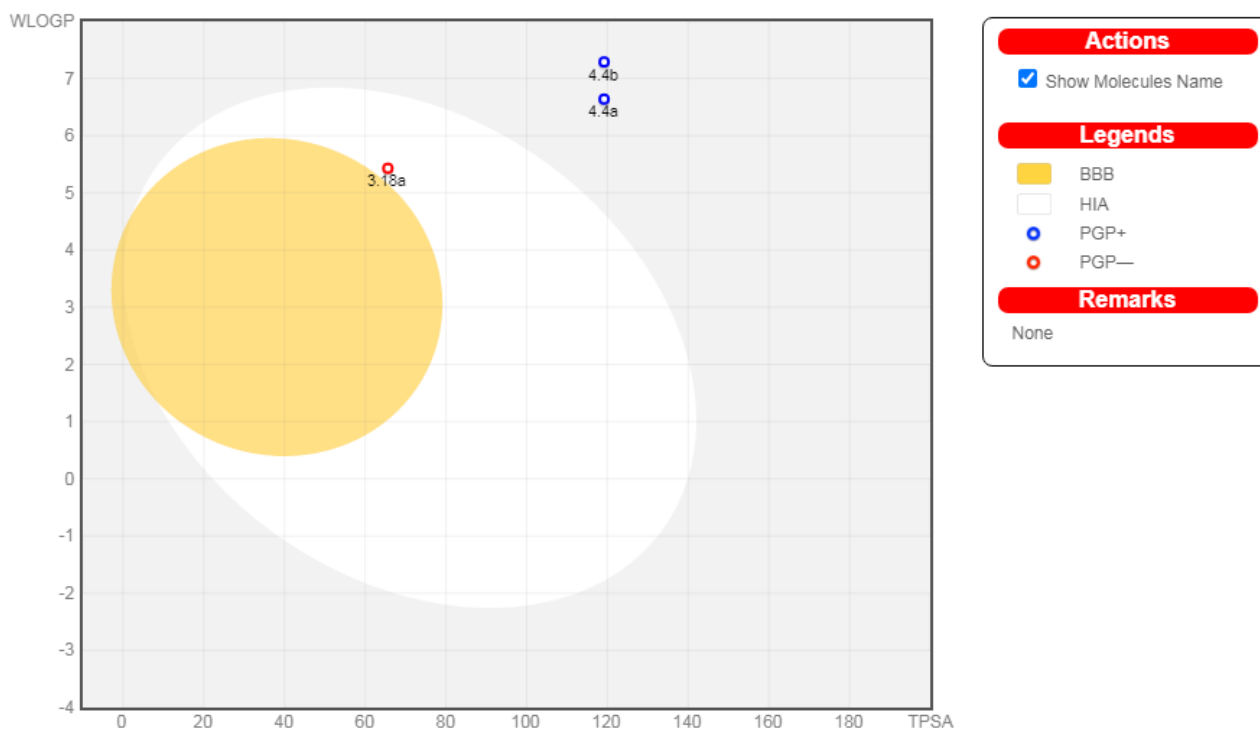


Рис. 5.9. BOILED-Egg модель [221] сполук **3.18a** та **4.4a, b**, що володіють протипухлинною активністю.

Висновки до розділу 5

1. Результати *in silico* розрахунків ADME-Tox параметрів дають підстави очікувати, що синтезовані сполуки є перспективними для подальшої оптимізації та поглибленого дослідження їх біологічної активності.
2. Для усіх синтезованих сполук **2.11h, i, n, 2.15d, e, 2.32a, c, d, 2.49d-f, 2.51b, f, h, 3.18a, 4a, b** прогнозується високий рівень абсорбції з шлунково-кишкового тракту, а також проникнення крізь шкіру (крім тіоамідних аналогів морфоліду **2.51f, h**). Як показали розрахунки, дія усіх сполук не

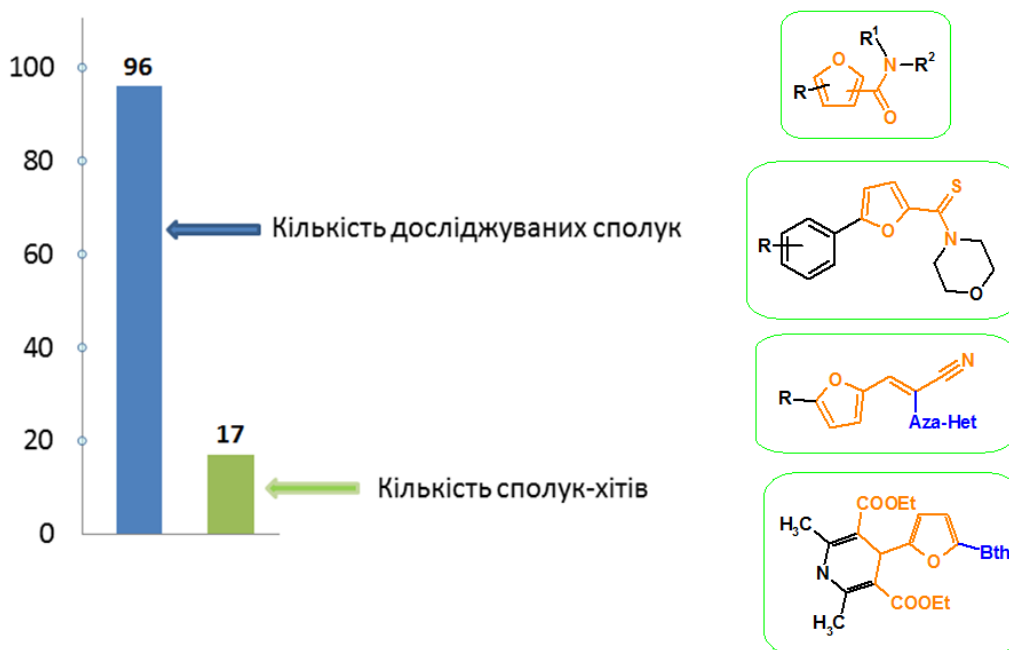
викликатиме сенсибілізацію шкіри. Вказані факти дають підстави стверджувати можливість перорального та трансдермального введення цих речовин.

3. Для метил 2-[(2,4-диметил-3-фууроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоату **2.11n** є ймовірність більше розподілятися в плазмі, а для 4-{[5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил]карбонотіоїл}морфоліну **2.51f** та похідних акрилонітрилів **3.18a, 4a, b** – у тканинах. Для інших речовин **2.11h, i, 2.15d, e, 2.32a, c, d, 2.49d-f, 2.51b, h** передбачається рівномірний розподіл між тканинами і плазмою, що викликатиме повільне настання фармакологічного ефекту, а також, що тестовані речовини не будуть швидко елімінуватися і ефект зберігатиметься триваліший час.
4. Для сполук **2.11h, i, n, 2.15d, e, 2.32a, c, d, 2.49f, 2.51f, h, 4a** токсичність Еймса відсутня, що вказує на низьку ймовірність вияву мутагенних та неканцерогенних властивостей. Однак для **2.11n, 2.15e, 2.32a, c, d, 2.49d-f, 2.51f** слід очікувати прояву гепатотоксичності.
5. Для отриманих сполук прогнозується значення гострої токсичності на щурах (LD_{50}) в межах $1.864 - 2.73 \log(1/(\text{mol/kg}))$. Це означає, що вони належать до 3-6 класу токсичності, тобто є малотоксичні і перспективні для подальших біологічних випробувань.
6. Прогноз ADME-Tox дає підстави сверджувати про високу біодоступність синтезованих речовин при різноманітних способах введення та як правило низькій ймовірності вияву токсичності.

За матеріалами розділу 5 опубліковано праці [217, 218, 219].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективну методологію синтезу комбінаторних бібліотек амідів фуранкарбонових кислот та 2-азагетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрилів різноманітної будови. Достовірно підтверджена їх будова за допомогою фізико-хімічних методів. Отримано 96 нових органічних сполук. Для усіх них досліджена біологічна активність, ідентифіковано 17 сполук-хітів.

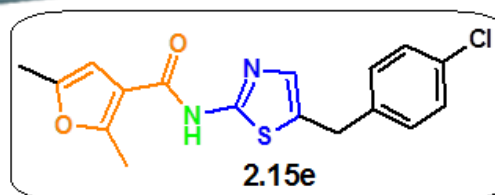


2. Ідентифіковано 2-[(2,4-диметил-3-фуроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат та 2,5-диметил-N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід як сполуки-лідери з найбільш вираженою протизапальною активністю, що перевищує дію ібупрофену. 2,5-Диметил-N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід проявляє також і значну протипухлинну дію, що може бути використано для поліфармакологічного та мультитаргентного підходах drug design.
3. За результатами скринінгу протипухлинної активності похідних фурантіазольних гібридів ідентифіковано високоактивний 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил, що проявляє протипухлинну дію в наномолярних концентраціях з суттєвим цитотоксичним впливом на клітинні лінії лейкемії.

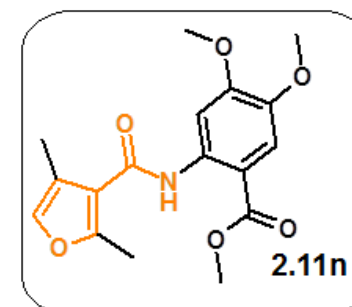
4. Ідентифіковано N -[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміди як перспективний клас сполук з високою протипухлинною дією. Серед них найвища цитотоксичність спостерігалася для N -[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду зі значенням $MG-MID = 2.03$ мкМ. Найчутливіші до цієї сполуки були клітинні лінії лейкемії та епітеліального раку кишківника.
5. Серед досліджених амідів та тіоамідів фуранкарбонових кислот наявні ефективні протигрибкові агенти щодо штаму *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821, найактивніші серед яких були N -(2-метилфеніл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фурамід та 4-[[5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил]карбонотіол}морфолін. Цитотоксичність цих речовин щодо ембріональних клітин нирок людини та еритроцитів людини не спостерігалася. Вони не проявляють антибактеріальної дії як до грам-позитивних, так і грам-негативних бактерій.
6. Для синтезованих сполук виявлено певні закономірності «структура-біологічна дія», що є передумовою для подальшого цілеспрямованого планування досліджень цього класу сполук.
7. Здійснено *in silico* дослідження ADME-Tox параметрів з використанням інтернет-ресурсів pkCSM і SwissADME для найбільш активних сполук. Для них прогнозується високий рівень абсорбції з шлунково-кишкового тракту. Для більшості сполук передбачається рівномірний розподіл між тканинами і плазмою. Розрахунки показують, що ці сполуки належать до 3-6 класу токсичності, проте для деяких з них прогнозується імовірність прояву мутагенності (тест Еймса) та гепатотоксичності.
8. У результаті виконаних досліджень біологічної активності для подальшого вивчення запропоновано низку перспективних сполук, для яких ідентифіковано значну протизапальну (5 сполук), протипухлинну (7 сполук) та протигрибкову (6 сполук) активності, що перевищують показники дії препаратів порівняння.

Досліджено 23 сполуки
на протизапальну
активність

Ідентифіковано
5 сполук-хітів



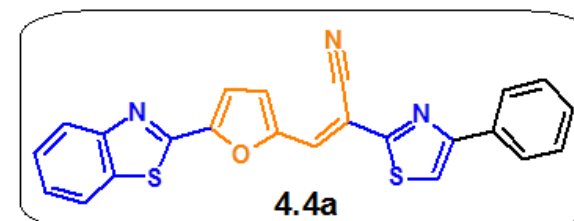
Сполука-хіт з високими протизапальною
та протипухлинною активностями



Сполука-хіт з найвищою
протизапальною активністю

Досліджено 63 сполуки
на протипухлинну
активність

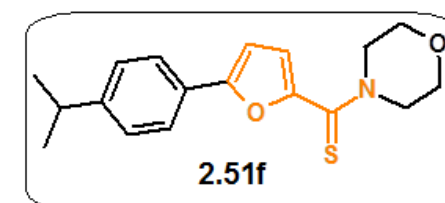
Ідентифіковано
7 сполук-хітів



Сполука-хіт з найвищою
протипухлинною активністю

Досліджено 22 сполуки
на протимікробну
активність

Ідентифіковано
6 сполук-хітів



Сполука-хіт з найвищою
протигрибковою активністю

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Saeid H, Al-sayed H, Bader M. A Review on Biological and Medicinal Significance of Furan. *Alq J Med App Sci*. 2023;6(1):44-58. <https://www.journal.utripoli.edu.ly/index.php/Alqalam/article/view/145>.
2. Lukevits É, Demicheva L. Biological activity of furan derivatives (review). *Chem Heterocycl Compd*. 1993;29:243–267. <https://doi.org/10.1007/BF00531499>.
3. Mohammed M Alawadhi, Hussein El-Kashef. Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Derived From Furan: Synthesis of Some Heterocyclic Compounds Derived From Furan of Biological Importance. AP LAMBERT Academic Publishing 2012; 292 p.
4. Rumpa Banerjee, Kumar HKS, Mrityunjay Banerjee. Medicinal significance of furan derivatives: A Review. *Int. J. Rev. Life. Sci*. 2012;2(1):7-16.
5. Khanam H, Shamsuzzaman. Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:483-504. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.039.
6. Nevagi RJ, Dighe SN, Dighe SN. Biological and medicinal significance of benzofuran. *Eur J Med Chem*. 2015;97:561-81. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.085.
7. Alizadeh M, Jalal M, Hamed K, Saber A, Kheirouri S, Pourteymour Fard Tabrizi F, Kamari N. Recent Updates on Anti-Inflammatory and Antimicrobial Effects of Furan Natural Derivatives. *J Inflamm Res*. 2020;13:451-463. doi: 10.2147/JIR.S262132.
8. Oliva P, Romagnoli R, Manfredini S, Brancale A, Ferla S, Hamel E, Ronca R, Maccarinelli F, Giacomini A, Rruga F, Mariotto E, Viola G, Bortolozzi R. Design, synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation of 2-amino-3-aryloxybenzo[b]furan derivatives as highly potent tubulin polymerization inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2020;200:112448. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112448.
9. Radi S, Tighadouini S, Feron O, Riant O, Bouakka M, Benabbes R, Mabkhot YN. Synthesis of Novel β -Keto-Enol Derivatives Tethered Pyrazole, Pyridine and

- Furan as New Potential Antifungal and Anti-Breast Cancer Agents. *Molecules*. 2015;20(11):20186-94. doi: 10.3390/molecules201119684.
10. Mao F, Ni W, Xu X, Wang H, Wang J, Ji M, Li J. Chemical Structure-Related Drug-Like Criteria of Global Approved Drugs. *Molecules*. 2016;21(1):75. doi: 10.3390/molecules21010075.
 11. Ertl P, Altmann E, McKenna JM. The Most Common Functional Groups in Bioactive Molecules and How Their Popularity Has Evolved over Time. *J Med Chem*. 2020;63(15):8408-8418. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00754.
 12. Andrews PR, Craik DJ, Martin JL. Functional group contributions to drug-receptor interactions. *J Med Chem*. 1984;27(12):1648-57. doi: 10.1021/jm00378a021.
 13. Brown N. *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*. 1st Ed, Wiley-VCH: 2012.
 14. Jayashree B.S., Nikhil P.S., and Paul S. Bioisosterism in Drug Discovery and Development - An Overview. *Med Chem*. 2022;18(9):915-925.
 15. Kumari S, Carmona AV, Tiwari AK, Trippier PC. Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes. *J Med Chem*. 2020;63(21):12290-12358. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00530.
 16. Bemis GW, Murcko MA. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks. *J Med Chem*. 1996;39(15):2887-93. doi: 10.1021/jm9602928.
 17. Subbaiah MAM, Meanwell NA. Bioisosteres of the Phenyl Ring: Recent Strategic Applications in Lead Optimization and Drug Design. *J Med Chem*. 2021;64(19):14046-14128. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01215.
 18. Smith MB, *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. John Wiley & Sons: 2020.
 19. Boto A, Alvarez L. Furan and its derivatives. *Heterocycl. Nat. Prod. Synth*. 2011. 97-152.
 20. Peterson LA. Reactive metabolites in the biotransformation of molecules containing a furan ring. *Chem Res Toxicol*. 2013;26(1):6-25. doi: 10.1021/tx3003824

21. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33 Suppl A:23-30. doi: 10.1093/jac/33.suppl_a.23.
22. Burka LT, Washburn KD, Irwin RD. Disposition of [14C]furan in the male F344 rat. *J Toxicol Environ Health.* 1991;34(2):245-57. doi: 10.1080/15287399109531564.
23. Orton E, Liu R. Salvinatorin A: A Mini Review of Physical and Chemical Properties Affecting Its Translation from Research to Clinical Applications in Humans. *Transl Perioper Pain Med.* 2014;1(1):9-11.
24. Fiedler HP, Bruntner C, Riedlinger J, Bull AT, Knutsen G, Goodfellow M, Jones A, Maldonado L, Pathom-aree W, Beil W, Schneider K, Keller S, Sussmuth RD. Proximicin A, B and C, novel aminofuran antibiotic and anticancer compounds isolated from marine strains of the actinomycete *Verrucospora*. *J Antibiot (Tokyo).* 2008;61(3):158-63. doi: 10.1038/ja.2008.125.
25. Aslam SN, Stevenson PC, Kokubun T, Hall DR. Antibacterial and antifungal activity of cicerfuran and related 2-arylbenzofurans and stilbenes. *Microbiol Res.* 2009;164(2):191-5. doi: 10.1016/j.micres.2006.11.012.
26. Tseng TH, Lee HJ, Lee YJ, Lee KC, Shen CH, Kuo HC. Ailanthoidol, a Neolignan, Suppresses TGF- β 1-Induced HepG2 Hepatoblastoma Cell Progression. *Biomedicines.* 2021;9(9):1110. doi: 10.3390/biomedicines9091110.
27. Schumacher J, Nienhaus A, Heber S, Matylitsky J, Chaves-Olarte E, Rodríguez C, Barth H, Papatheodorou P. Exploring the inhibitory potential of the antiarrhythmic drug amiodarone against *Clostridioides difficile* toxins TcdA and TcdB. *Gut Microbes.* 2023;15(2):2256695. doi: 10.1080/19490976.2023.2256695.
28. Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD006085. doi: 10.1002/14651858.CD006085.pub3.
29. Varshneya NB, Hassanien SH, Holt MC, Stevens DL, Layle NK, Bassman JR, Iula DM, Beardsley PM. Respiratory depressant effects of fentanyl analogs are

- opioid receptor-mediated. *Biochem Pharmacol.* 2022;195:114805. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114805.
30. Assad Kahn S, Costa SL, Gholamin S, Nitta RT, Dubois LG, Fève M, Zeniou M, Coelho PL, El-Habr E, Cadusseau J, Varlet P, Mitra SS, Devaux B, Kilhoffer MC, Cheshier SH, Moura-Neto V, Haiech J, Junier MP, Chneiweiss H. The anti-hypertensive drug prazosin inhibits glioblastoma growth via the PKC δ -dependent inhibition of the AKT pathway. *EMBO Mol Med.* 2016;8(5):511-26. doi: 10.15252/emmm.201505421.
31. Funk D, Coen K, Tamadon S, Lê AD. Effects of the Alpha-1 Antagonist Prazosin on KOR Agonist-Induced Reinstatement of Alcohol Seeking. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(11):724-734. doi: 10.1093/ijnp/pyz049.
32. Liu J, Zhao W, Li C, Wu T, Han L, Hu Z, Li X, Zhou J, Chen X. Terazosin Stimulates Pkg1 to Remedy Gastrointestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):416. doi: 10.3390/ijms23010416.
33. Bakhiya N, Appel KE. Toxicity and carcinogenicity of furan in human diet. *Arch Toxicol.* 2010;84(7):563-78. doi: 10.1007/s00204-010-0531-y.
34. Erve JC, Vashishtha SC, Ojewoye O, Adedoyin A, Espina R, Demaio W, Talaat RE. Metabolism of prazosin in rat and characterization of metabolites in plasma, urine, faeces, brain and bile using liquid chromatography/mass spectrometry (LC/MS). *Xenobiotica.* 2008;38(5):540-58. doi: 10.1080/00498250802001826.
35. Mendez D, Gaulton A, Bento AP, Chambers J, De Veij M, Félix E, Magariños MP, Mosquera JF, Mutowo P, Nowotka M, Gordillo-Marañón M, Hunter F, Junco L, Mugumbate G, Rodriguez-Lopez M, Atkinson F, Bosc N, Radoux CJ, Segura-Cabrera A, Hersey A, Leach AR. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D930-D940. doi: 10.1093/nar/gky1075.
36. Humphrey JM, Chamberlin AR. Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides. *Chem Rev.* 1997;97(6):2243-2266. doi: 10.1021/cr950005s.

37. Montalbetti CAGN, Falque V. Amide Bond Formation and Peptide Coupling. *Tetrahedron*. 2005;61(46):10827-10852. DOI: 10.1016/j.tet.2005.08.031.
38. Bode JW. Emerging methods in amide- and peptide-bond formation. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9(6):765-75. PMID: 17117685.
39. Cupido T, Tulla-Puche J, Spengler J, Albericio F. The synthesis of naturally occurring peptides and their analogs. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2007;10(6):768-83. PMID: 17987528.
40. Narendar Reddy T, Beatriz A, Jayathirtha Rao V, de Lima DP. Carbonyl Compounds' Journey to Amide Bond Formation. *Chem Asian J*. 2019;14(3):344-388. doi: 10.1002/asia.201801560.
41. <https://go.drugbank.com>
42. Bob B. Buchanan, Wilhelm Gruissem, Russell L. Jones. *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, 2nd Edition John Wiley & Sons: 2015 p. 1280 p.
43. Ji Y, Qiao H, He J, Li W, Chen R, Wang J, Wu L, Hu R, Duan J, Chen Z. Functional oligopeptide as a novel strategy for drug delivery. *J Drug Target*. 2017;25(7):597-607. doi: 10.1080/1061186X.2017.1309044.
44. Lenci E, Trabocchi A. Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chem Soc Rev*. 2020;49(11):3262-3277. doi: 10.1039/d0cs00102c.
45. De Rosa M, Verdino A, Soriente A, Marabotti A. The Odd Couple(s): An Overview of Beta-Lactam Antibiotics Bearing More Than One Pharmacophoric Group. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):617. doi: 10.3390/ijms22020617.
46. Ryan CA, McNeal CD, Credille BC. Ceftiofur use and antimicrobial stewardship in the horse. *Equine Vet J*. 2023;55(6):944-961. doi: 10.1111/evj.13930.
47. Smith BR, LeFrock JL. Cefuroxime: antimicrobial activity, Pharmacology, and clinical efficacy. *Ther Drug Monit*. 1983;5(2):149-60. PMID: 6349019
48. Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs*. 2001;61(10):1455-500. doi: 10.2165/00003495-200161100-00008.

49. Durojaiye AB, Clarke JD, Stamatiades GA, Wang C. Repurposing cefuroxime for treatment of COVID-19: a scoping review of in silico studies. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(12):4547-4554. doi: 10.1080/07391102.2020.1777904.
50. World Health, O. World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. World Health Organization, Geneva: 2019. 2019.
51. Root RK, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE. *Clinical infectious diseases: a practical approach*. Oxford University Press, USA: 1999.
52. Li Zhang, Xiao-jun Wang, Jing Wang, Nelu Grinberg, Dhileep Kumar Krishnamurthy, Chris H. Senanayake An improved method of amide synthesis using acyl chlorides *Tetrahedron Letters*. 2009;50(24):2964-2966. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.220>.
53. Christian A.G.N. Montalbetti, Virginie Falque Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*. 2005;61(46):10827-10852. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.031>.
54. Joullie MM, Lassen KM. Evolution of amide bond formation Issue in Honor of Drs. Cynthia A. and Bruce E. Maryanoff *ARKIVOC* 2010 (viii) 189-250 DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0011.816>. <https://www.arkat-usa.org/get-file/34631/?ref=binfind.com/web>
55. Katritzky AR, He HY, Suzuki K. N-Acylbenzotriazoles: neutral acylating reagents for the preparation of primary, secondary, and tertiary amides. *J Org Chem*. 2000;65(24):8210-3. doi: 10.1021/jo000792f.
56. Roughley SD, Jordan AM. The medicinal chemist's toolbox: an analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates. *J Med Chem*. 2011;54(10):3451-79. doi: 10.1021/jm200187y.
57. Edward H. Kerns and Li Di *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization Book*. Elsevier Inc. 2008
58. Di L, Kerns EH, Carter GT. Drug-like property concepts in pharmaceutical design. *Curr Pharm Des*. 2009;15(19):2184-94. doi: 10.2174/138161209788682479.

59. Wang X, Wang Y, Li X, Yu Z, Song C, Du Y. Nitrile-containing pharmaceuticals: target, mechanism of action, and their SAR studies. *RSC Med Chem*. 2021;12(10):1650-1671. doi: 10.1039/d1md00131k.
60. Fleming FF, Yao L, Ravikumar PC, Funk L, Shook BC. Nitrile-containing pharmaceuticals: efficacious roles of the nitrile pharmacophore. *J Med Chem*. 2010;53(22):7902-17. doi: 10.1021/jm100762r.
61. Wang Y, Du Y, Huang N. A survey of the role of nitrile groups in protein-ligand interactions. *Future Med Chem*. 2018;10(23):2713-2728. doi: 10.4155/fmc-2018-0252.
62. Legras JL, Chuzel G, Arnaud A, Galzy P. Natural nitriles and their metabolism. *World J Microbiol Biotechnol*. 1990;6(2):83-108. doi: 10.1007/BF01200927.
63. Martínková L. Nitrile metabolism in fungi: A review of its key enzymes nitrilases with focus on their biotechnological impact *Fungal Biology Reviews*, 2019;2:149-157. doi: 10.1016/j.fbr.2018.11.002.
64. Bhalla TC, Kumar V, Kumar V, Thakur N, Savitri. Nitrile Metabolizing Enzymes in Biocatalysis and Biotransformation. *Appl Biochem Biotechnol*. 2018;185(4):925-946. doi: 10.1007/s12010-018-2705-7.
65. Yulvianti M, Zidorn C. Chemical Diversity of Plant Cyanogenic Glycosides: An Overview of Reported Natural Products. *Molecules*. 2021;26(3):719. doi: 10.3390/molecules26030719.
66. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997;23(1-3):3-25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
67. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem*. 2002;45(12):2615-23. doi: 10.1021/jm020017n.
68. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A

- qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem.* 1999;1(1):55-68. doi: 10.1021/cc9800071.
69. Egan WJ, Merz KM Jr, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J Med Chem.* 2000;43(21):3867-77. doi: 10.1021/jm000292e.
70. Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J Med Chem.* 2001;44(12):1841-6. doi: 10.1021/jm015507e.
71. Teague SJ, Davis AM, Leeson PD, Oprea T. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1999;38(24):3743-3748. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991216)38:24<3743::AID-ANIE3743>3.0.CO;2-U.
72. Mowbray CE, Burt C, Corbau R, Gayton S, Hawes M, Perros M, Tran I, Price DA, Quinton FJ, Selby MD, Stuppel PA, Webster R, Wood A. Pyrazole NNRTIs 4: selection of UK-453,061 (lorsivirine) as a development candidate. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(20):5857-60. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.08.080.
73. Mowbray CE, Corbau R, Hawes M, Jones LH, Mills JE, Perros M, Selby MD, Stuppel PA, Webster R, Wood A. Pyrazole NNRTIs 3: optimisation of physicochemical properties. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(19):5603-6. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.08.043.
74. Donetti A, Cereda E, Bellora E, Gallazzi A, Bazzano C, Vanoni P, Del Soldato P, Micheletti R, Pagani F, Giachetti A. (Imidazolylphenyl)formamidines. A structurally novel class of potent histamine H₂ receptor antagonists. *J Med Chem.* 1984;27(3):380-6. doi: 10.1021/jm00369a025.
75. Yanagisawa I, Hirata Y, Ishii Y. Histamine H₂ receptor antagonists. 1. Synthesis of N-cyano and N-carbamoyl amidine derivatives and their biological activities. *J Med Chem.* 1984;27(7):849-57. doi: 10.1021/jm00373a007.
76. Eda M, Takemoto T, Ono S, Okada T, Kosaka K, Gohda M, Matzno S, Nakamura N, Fukaya C. Novel potassium-channel openers: preparation and pharmacological evaluation of racemic and optically active N-(6-amino-3-pyridyl)-N'-bicycloalkyl-N"-cyanoguanidine derivatives. *J Med Chem.* 1994;37(13):1983-90. doi: 10.1021/jm00039a011.

77. Takemoto T, Eda M, Okada T, Sakashita H, Matzno S, Gohda M, Ebisu H, Nakamura N, Fukaya C, Hihara M, et al. Novel potassium channel openers: synthesis and pharmacological evaluation of new N-(substituted-3-pyridyl)-N'-alkylthioureas and related compounds. *J Med Chem.* 1994;37(1):18-25. doi: 10.1021/jm00027a003.
78. Tatsuo Nakajima, Tomoko Kashiwabara, Toshio Izawa, Shohachi Nakajima Structure-activity studies of N-cyano-3-pyridinecarboxamidines and their amide and thioamide congeners. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 1994; 4(20):2485-2488. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)80415-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)80415-7).
79. Peters JU. 11 Years of cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(6):579-95. doi: 10.2174/156802607780091000.
80. Qiao L, Baumann CA, Crysler CS, Ninan NS, Abad MC, Spurlino JC, Desjarlais RL, Kervinen J, Nepper MP, Bayoumy SS, Williams R, Deckman IC, Dasgupta M, Reed RL, Huebert ND, Tomczuk BE, Moriarty KJ. Discovery, SAR, and X-ray structure of novel biaryl-based dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16(1):123-8. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.09.037.
81. Hughes TE, Mone MD, Russell ME, Weldon SC, Villhauer EB. NVP-DPP728 (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine), a slow-binding inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *Biochemistry.* 1999;38(36):11597-603. doi: 10.1021/bi990852f.
82. An XD, Yu S. Direct Synthesis of Nitriles from Aldehydes Using an O-Benzoyl Hydroxylamine (BHA) as the Nitrogen Source. *Org Lett.* 2015;17(20):5064-7. doi: 10.1021/acs.orglett.5b02547.
83. Singh MK, Lakshman MK. A simple synthesis of nitriles from aldoximes. *J Org Chem.* 2009;74(8):3079-84. doi: 10.1021/jo900100v.
84. Massaba Keita, Mathilde Vandamme, Jean-François Paquin Synthesis of Nitriles from Aldoximes and Primary Amides Using XtalFluor-E. *Synthesis.* 2015;47(23):3758-3766. doi: 10.1055/s-0034-1378881.

85. Yin W, Wang C, Huang Y. Highly practical synthesis of nitriles and heterocycles from alcohols under mild conditions by aerobic double dehydrogenative catalysis. *Org Lett*. 2013;15(8):1850-3. doi: 10.1021/ol400459y.
86. Guobing Yan, Yan Zhang, Jianbo Wang Recent Advances in the Synthesis of Aryl Nitrile Compounds *Advanced synthesis and catalysis*. 2017;359(23):4068-4105. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700875>.
87. G.P. Ellis B.Sc., Ph.D., F.R.I.C, I.L. Thomas B.Sc. 6 Recent Advances in the Synthesis of Nitriles. *Progress in Medicinal Chemistry*. 1974;10:245-28. [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70270-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70270-4).
88. Vikas N. Telvekar, Rajesh A. Rane A Novel System for the Synthesis of Nitriles from Carboxylic Acids. *Tetrahedron Letters*. 2007;48(34):6051-6053. DOI:10.1016/j.tetlet.2007.06.108.
89. *Organikum*, 22. Edition (German), Wiley-VCH, Weinheim, 2004, ISBN 3-527-31148-3.
90. Roopa Margaret Rodrigues, Ditto Abraham Thadathil, Keerthana Ponmudi, Ashlay George, Dr. Anitha Varghese. Recent Advances in Electrochemical Synthesis of Nitriles: A Sustainable Approach. *Chemistry Select*. 2022;7(12): e202200081. doi:10.1002/slct.202200081.
91. Xianjing Yang, Zhongquan Fan, Zhenlu Shen, Meichao Li Electrocatalytic synthesis of nitriles from aldehydes with ammonium acetate as the nitrogen source. *Electrochimica Acta*. 2017;226:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.12.168>.
92. Xie SX, Kato Y, Asano Y. High yield synthesis of nitriles by a new enzyme, phenylacetaldoxime dehydratase, from *Bacillus* sp. strain OxB-1. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;65(12):2666-72. doi: 10.1271/bbb.65.2666.
93. Betke T, Higuchi J, Rommelmann P, Oike K, Nomura T, Kato Y, Asano Y, Gröger H. Biocatalytic Synthesis of Nitriles through Dehydration of Aldoximes: The Substrate Scope of Aldoxime Dehydratases. *Chembiochem*. 2018;19(8):768-779. doi: 10.1002/cbic.201700571.

94. Zhijie Qi, Chao Hu, Youwei Zhong, C. Cai, Guo-ping Lu The ammoxidation of alcohols over heterogeneous catalysts for the green synthesis of nitriles. *Org. Chem. Front.* 2021;8:3137-3149. doi:10.1039/D1QO00275A.
95. Nan Jiang, Arthur J. Ragauskas Ultrasound-promoted synthesis of nitriles from aldoximes under ambient conditions *Tetrahedron Letters.* 2010;51(34):4479-4481. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.06.079>.
96. David Cantillo and C. Oliver Kappe. Direct Preparation of Nitriles from Carboxylic Acids in Continuous Flow *J. Org. Chem.* 2013;78(20):10567-10571. <https://doi.org/10.1021/jo401945r>.
97. N. Disney, M. Smyth, S. Wharry, T. S. Moodyb and M. Baumann. A cyanide-free synthesis of nitriles exploiting flow chemistry *React. Chem. Eng.*, 2024;9: 349-354. doi: 10.1039/D3RE00458A.
98. Wang MX. Enantioselective biotransformations of nitriles in organic synthesis. *Acc Chem Res.* 2015;48(3):602-11. doi: 10.1021/ar500406s.
99. Chen L, Pu M, Li S, Sang X, Liu X, Wu YD, Feng X. Enantioselective Synthesis of Nitriles Containing a Quaternary Carbon Center by Michael Reactions of Silyl Ketene Imines with 1-Acrylpyrazoles. *J Am Chem Soc.* 2021;143(45):19091-19098. doi: 10.1021/jacs.1c08382.
100. Zheng S, Zhong Q, Jiang Q, Mottamal M, Zhang Q, Zhu N, Burow ME, Worthylake RA, Wang G. Discovery of a Series of Thiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Metastatic Cancer Cell Migration and Invasion. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4(2):191-196. doi: 10.1021/ml300322n.
101. Choi M, Jo H, Park HJ, Sateesh Kumar A, Lee J, Yun J, Kim Y, Han SB, Jung JK, Cho J, Lee K, Kwak JH, Lee H. Design, synthesis, and biological evaluation of benzofuran- and 2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylic acid N-(substituted)phenylamide derivatives as anticancer agents and inhibitors of NF- κ B. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(12):2545-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.04.050.
102. Choi MJ, Jung KH, Kim D, Lee H, Zheng HM, Park BH, Hong SW, Kim MH, Hong S, Hong SS. Anti-cancer effects of a novel compound HS-113 on cell

- growth, apoptosis, and angiogenesis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2011;306(2):190-6. doi: 10.1016/j.canlet.2011.03.005.
103. Kim M, Lee J, Jung K, Kim H, Aman W, Ryu JS, Hah JM. Design, synthesis and biological evaluation of benzyl 2-(1H-imidazole-1-yl) pyrimidine analogues as selective and potent Raf inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(15):3600-4. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.05.030.
104. Mahboobi S, Sellmer A, Winkler M, Eichhorn E, Pongratz H, Ciossek T, Baer T, Maier T, Beckers T. Novel chimeric histone deacetylase inhibitors: a series of lapatinib hybrides as potent inhibitors of epidermal growth factor receptor (EGFR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and histone deacetylase activity. *J Med Chem.* 2010;53(24):8546-55. doi: 10.1021/jm100665z.
105. El-Damasy AK, Lee JH, Seo SH, Cho NC, Pae AN, Keum G. Design and synthesis of new potent anticancer benzothiazole amides and ureas featuring pyridylamide moiety and possessing dual B-Raf(V600E) and C-Raf kinase inhibitory activities. *Eur J Med Chem.* 2016;115:201-16. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.02.039.
106. Jefferson EA, Seth PP, Robinson DE, Winter DK, Miyaji A, Risen LM, Osgood SA, Bertrand M, Swayze EE. Optimizing the antibacterial activity of a lead structure discovered by "SAR by MS" technology. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14(21):5257-61. doi: 10.1016/j.bmcl.2004.08.033.
107. Yao TT, Fang SW, Li ZS, Xiao DX, Cheng JL, Ying HZ, Du YJ, Zhao JH, Dong XW. Discovery of Novel Succinate Dehydrogenase Inhibitors by the Integration of in Silico Library Design and Pharmacophore Mapping. *J Agric Food Chem.* 2017;65(15):3204-3211. doi: 10.1021/acs.jafc.7b00249.
108. Yao TT, Xiao DX, Li ZS, Cheng JL, Fang SW, Du YJ, Zhao JH, Dong XW, Zhu GN. Design, Synthesis, and Fungicidal Evaluation of Novel Pyrazole-furan and Pyrazole-pyrrole Carboxamide as Succinate Dehydrogenase Inhibitors. *J Agric Food Chem.* 2017;65(26):5397-5403. doi: 10.1021/acs.jafc.7b01251.

109. Tangallapally RP, Yendapally R, Lee RE, Hevener K, Jones VC, Lenaerts AJ, McNeil MR, Wang Y, Franzblau S, Lee RE. Synthesis and evaluation of nitrofuranylamides as novel antituberculosis agents. *J Med Chem.* 2004;47(21):5276-83. doi: 10.1021/jm049972y.
110. Jeankumar VU, Chandran M, Samala G, Alvala M, Koushik PV, Yogeewari P, Salina EG, Sriram D. Development of 5-nitrothiazole derivatives: identification of leads against both replicative and latent *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(24):7414-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.10.060.
111. Koenig HN, Durling GM, Walsh DJ, Livinghouse T, Stewart PS. Novel Nitro-Heteroaromatic Antimicrobial Agents for the Control and Eradication of Biofilm-Forming Bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(7):855. doi: 10.3390/antibiotics10070855.
112. Wang WL, Chai SC, Ye QZ. Synthesis and structure-function analysis of Fe(II)-form-selective antibacterial inhibitors of *Escherichia coli* methionine aminopeptidase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(4):1080-3. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.01.011.
113. Metaferia BB, Fetterolf BJ, Shazad-Ul-Hussan S, Moravec M, Smith JA, Ray S, Gutierrez-Lugo MT, Bewley CA. Synthesis of natural product-inspired inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* mycothiol-associated enzymes: the first inhibitors of GlcNAc-Ins deacetylase. *J Med Chem.* 2007;50(25):6326-36. doi: 10.1021/jm070669h.
114. Matiichuk Y, Drapak I, Darmograi N, Bartoszyk N, Drapak Y, Matyichuk V. Synthesis and biological activity of rhodanine-furan conjugates: A review. *Current Chemistry Letters,* 2024;13(2):287-302. doi: 10.5267/j.ccl.2023.12.003
115. Zhou X, Liu J, Meng J, Fu Y, Wu Z, Ouyang G, Wang Z. Discovery of facile amides-functionalized rhodanine-3-acetic acid derivatives as potential anticancer agents by disrupting microtubule dynamics. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021;36(1):1996-2009. doi: 10.1080/14756366.2021.1975695.

116. Cha PH, Cho YH, Lee SK, Lee J, Jeong WJ, Moon BS, Yun JH, Yang JS, Choi S, Yoon J, Kim HY, Kim MY, Kaduwal S, Lee W, Min do S, Kim H, Han G, Choi KY. Small-molecule binding of the axin RGS domain promotes β -catenin and Ras degradation. *Nat Chem Biol.* 2016;12(8):593-600. doi: 10.1038/nchembio.2103.
117. Tilekar K, Upadhyay N, Hess JD, Macias LH, Mrowka P, Aguilera RJ, Meyer-Almes FJ, Iancu CV, Choe JY, Ramaa CS. Structure guided design and synthesis of furyl thiazolidinedione derivatives as inhibitors of GLUT 1 and GLUT 4, and evaluation of their anti-leukemic potential. *Eur J Med Chem.* 2020;202:112603. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112603.
118. Alegaon SG, Alagawadi KR. New thiazolidine-2,4-diones as antimicrobial and cytotoxic agent. *Med Chem Res.* 2012;21:3214–3223. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9876-x>.
119. Chandrappa S, Chandru H, Sharada AC, Vinaya K, Ananda Kumar CS, Thimmegowda NR, Nagegowda P, Karuna Kumar M, Rangappa KS. Synthesis and in vivo anticancer and antiangiogenic effects of novel thioxothiazolidin-4-one derivatives against transplantable mouse tumor. *Med. Chem. Res.* 2010;19(3):236-249.
120. Chandrappa S, Kavitha CV, Shahabuddin MS, Vinaya K, Ananda Kumar CS, Ranganatha SR, Raghavan SC, Rangappa KS. Synthesis of 2-(5-((5-(4-chlorophenyl)furan-2-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetic acid derivatives and evaluation of their cytotoxicity and induction of apoptosis in human leukemia cells. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(6):2576-84. doi: 10.1016/j.bmc.2009.01.016.
121. Ma J, Li J, Tian YS. Synthesis and bioactivity evaluation of 2,3-diaryl acrylonitrile derivatives as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(1):81-85. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.11.025.
122. Pomarnacka E, Bednarski P, Grunert R, Reszka P. Synthesis and anticancer activity of novel 2-amino-4-(4-phenylpiperazino)- 1,3,5-triazine derivatives. *Acta Pol Pharm.* 2004;61(6):461-6.

123. Alafeefy AM, Isik S, Abdel-Aziz HA, Ashour AE, Vullo D, Al-Jaber NA, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: benzenesulfonamides incorporating cyanoacrylamide moieties are low nanomolar/subnanomolar inhibitors of the tumor-associated isoforms IX and XII. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(6):1396-403. doi: 10.1016/j.bmc.2012.12.004.
124. Bondock S, Gieman H. Synthesis, antibacterial and anticancer evaluation of some new 2-chloro-3-hetarylquinolines. *Res Chem Intermed.* 2015;(41):8381-840. <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1899-8>.
125. Ghorab MM, Ragab FA, Heiba HI, El-Hazek RM. Anticancer and radiosensitizing evaluation of some new thiazolopyrane and thiazolopyranopyrimidine derivatives bearing a sulfonamide moiety. *Eur J Med Chem.* 2011;46(10):5120-6. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.08.026
126. Saczewski F, Reszka P, Gdaniec M, Grünert R, Bednarski PJ. Synthesis, X-ray crystal structures, stabilities, and in vitro cytotoxic activities of new heteroarylacrylonitriles. *J Med Chem.* 2004;47(13):3438-49. doi: 10.1021/jm0311036.
127. Brzozowski Z, Saczewski F. Synthesis and antitumor activity of novel 2-amino-4-(3,5,5-trimethyl-2-pyrazolino)-1,3,5-triazine derivatives. *Eur J Med Chem.* 2002;37(9):709-20. doi: 10.1016/s0223-5234(02)01379-x.
128. Saczewski F, Stencel A, Bieńczak AM, Langowska KA, Michaelis M, Werel W, Hałasa R, Reszka P, Bednarski PJ. Structure-activity relationships of novel heteroaryl-acrylonitriles as cytotoxic and antibacterial agents. *Eur J Med Chem.* 2008;43(9):1847-57. doi: 10.1016/j.ejmech.2007.11.017.
129. Hranjec M, Pavlović G, Marjanović M, Kralj M, Karminski-Zamola G. Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-a]quinolines and fluorenes: synthesis, antitumor evaluation in vitro and crystal structure determination. *Eur J Med Chem.* 2010;45(6):2405-17. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.02.022.
130. Nasr T, Bondock S, Eid S. Design, synthesis, antimicrobial evaluation and molecular docking studies of some new thiophene, pyrazole and pyridone

- derivatives bearing sulfisoxazole moiety. *Eur J Med Chem.* 2014;84:491-504. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.07.052.
131. Devi PB, Sridevi JP, Kakan SS, Saxena S, Jeankumar VU, Soni V, Anantaraju HS, Yogeewari P, Sriram D. Discovery of novel lysine ϵ -aminotransferase inhibitors: An intriguing potential target for latent tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb).* 2015;95(6):786-794. doi: 10.1016/j.tube.2015.04.010.
132. Reshma RS, Jeankumar VU, Kapoor N, Saxena S, Bobesh KA, Vachaspathy AR, Kolattukudy PE, Sriram D. Mycobacterium tuberculosis lysine- ϵ -aminotransferase a potential target in dormancy: Benzothiazole based inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(10):2761-2771. doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.053.
133. Gang-Qiang Wang, Zhi Guan, Rong-Chang Tang, Zeljko Ostojic, T. Nicholas Jones, Ting-Ting Wu, Yan-Hong He. A Simple Preparation of Ethyl 2,5-Dimethylfuran-3-Carboxylate and 2,5-Dimethylfuran-3,4-Dicarboxylic Acid from Diethyl 2,3-Diacetylsuccinate. *J. Heterocyclic Chem.* 2009;(46):540. 540-543. doi 10.1002/jhet.92.
134. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Ogurtsov V, Kostyshyn L, Matiychuk V. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory activity 2, 4-dimethyl-N-(2-aryl)-3-furamides. *European Chemical Bulletin.* 2020;9(10-12):410-415. doi: <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2020.9.410-415>.
135. Jacques SA, Kuhn I, Koniev O, Schuber F, Lund FE, Wagner A, Muller-Steffner H, Kellenberger E. Discovery of Potent Inhibitors of *Schistosoma mansoni* NAD⁺ Catabolizing Enzyme. *J Med Chem.* 2015;58(8):3582-92. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00203.
136. Tomlin C. *The Pesticide Manual*, British Crop Protection Council and Royal Society of Chemistry, UK, 10th edn,1994, p. 295.
137. Wang H, Gao X, Zhang X, Jin H, Tao K, Hou T. Design, synthesis and antifungal activity of novel fenfuram-diarylamine hybrids. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(1):90-93. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.11.026.

138. Yongshi Yu, Jie Zheng, Lei Cao, Shu Li, Xiwang Li, Hai-Bing Zhou, Xianjun Liu, Shuwen Wu, Chune Dong Furan-carboxamide derivatives as novel inhibitors of lethal H5N1 influenza A viruses. *RSC Adv.* 2017;7:9620-9627. doi: 10.1039/C7RA00305F.
139. Hawash M, Jaradat N, Sabobeh R, Abualhasan M, Qaoud MT. New Thiazole Carboxamide Derivatives as COX Inhibitors: Design, Synthesis, Anticancer Screening, In Silico Molecular Docking, and ADME Profile Studies. *ACS Omega.* 2023;8(32):29512-29526. doi: 10.1021/acsomega.3c03256.
140. Luo B, Ning Y. Comprehensive Overview of Carboxamide Derivatives as Succinate Dehydrogenase Inhibitors. *J Agric Food Chem.* 2022;70(4):957-975. doi: 10.1021/acs.jafc.1c06654
141. Zanatta N, Alves SH, Coelho HS, Borchhardt DM, Machado P, Flores KM, da Silva FM, Spader TB, Santurio JM, Bonacorso HG, Martins MA. Synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies of furan-3-carboxamides. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(5):1947-58. doi: 10.1016/j.bmc.2007.01.003.
142. Matiichuk Y, Ogurtsov V, Ostapiuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of 2-methyl-3-furamides. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2020;10(4):5809-5814. doi: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.809814>.
143. Matiichuk YE, Ostapiuk YV, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and anticancer properties of N-(5-R-benzyl-1, 3-thiazol-2-yl)-2,5-dimethyl-3-furamides. *Biopolymers & Cell.* 2020;36(1):75-84. doi: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A22>.
144. Матійчук ЮЕ, Чабан ТІ, Драпак ІВ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез деяких нових 2-метил-3-фурамідів. Матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» 18 травня 2023 р., м. Харків – Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 193.
145. Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Чабан ТІ, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Протизапальні властивості деяких 2-метил-3-фурамідів. Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: Матеріали науково-

- практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 29-30.
146. Матійчук Ю. Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот. *Annals of pharmaceutical faculty*. April 2021. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2021. Vol. 7. P. 14-20.
147. Обушак МД, Горак ЮІ, Литвин РЗ, Матійчук ВС, Лесюк ОІ. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію (огляд). *Праці Наукового Товариства ім. Шевченка. Серія хем. і біохем.* 2007;18:69–86.
148. Manolov S, Ivanov I, Bojilov D, Nedialkov P. Synthesis, In Silico, and In Vitro Biological Evaluation of New Furan Hybrid Molecules. *Processes*. 2022; 10(10):1997. <https://doi.org/10.3390/pr10101997> .
149. Mudimela S, Giridharan VV, Janardhan S. Molecular Docking, Synthesis, and Characterization of Furanyl-pyrazolyl acetamide and 2,4-thiazolidinyl-furan-3-carboxamide Derivatives as Neuroinflammatory Protective Agents. *Chem Biodivers*. 2024 Mar 21:e202301260. doi: 10.1002/cbdv.202301260.
150. Li YR, Li C, Liu JC, Guo M, Zhang TY, Sun LP, Zheng CJ, Piao HR. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diaryl pyrazole derivatives as potential antibacterial and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(22):5052-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.10.028.
151. Ding C, Chen H, Liang B, Jiao M, Liang G, Zhang A. Biomimetic synthesis of the natural product salviadione and its hybrids: discovery of tissue-specific anti-inflammatory agents for acute lung injury. *Chem Sci*. 2019;10(17):4667-4672. doi: 10.1039/c9sc00086k.
152. Atta-ur-Rahman, M.Iqbal Choudhary, William J.Thomson. *Bioassay techniques for drug development*. Taylor & Francis e-Library, 2005. 203 p.
153. Стефанов ОВ. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ, 2001. 527 с.

154. Pinzi L, Rastelli G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4331. doi: 10.3390/ijms20184331.
155. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(11):935-49. doi: 10.1038/nrd1549.
156. Protein Data Bank. www.rcsb.org
157. <https://www.who.int/>
158. Farghaly TA, Alfaifi GH, Gomha SM. Recent Literature on the Synthesis of Thiazole Derivatives and their Biological Activities. *Mini Rev Med Chem.* 2024;24(2):196-251. doi: 10.2174/1389557523666230726142459.
159. Kumar S, Patil M, Kataria R, Salunke D. 11. Thiazole: A privileged scaffold in drug discovery. In: Kumar Gupta G, Kumar V (ed.) *Chemical Drug Design.* Berlin, Boston: De Gruyter; 2016. p.243-282. <https://doi.org/10.1515/9783110368826-013>.
160. Alizadeh SR, Hashemi SM. Development and therapeutic potential of 2-aminothiazole derivatives in anticancer drug discovery. *Med Chem Res.* 2021;30(4):771-806. doi: 10.1007/s00044-020-02686-2.
161. Wan Y, Long J, Gao H, Tang Z. 2-Aminothiazole: A privileged scaffold for the discovery of anti-cancer agents. *Eur J Med Chem.* 2021 Jan 15;210:112953. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112953.
162. <https://dtp.cancer.gov/>
163. Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Gray-Goodrich M, Campbell H, Joseph Mayo, Boyd M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *J Nat Cancer Inst.* 1991; 83(11):757–766. doi: 10.1093/jnci/83.11.757
164. Boyd MR, Paull KD. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.* 1995;34(2):91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>

165. Boyd MR. The NCI in-vitro anticancer drug discovery screen: Concept, implementation and operation, 1985–1995. In *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*. Ed. Teicher B.A. Humana Press: Totowa, NJ, USA. 1997; 23–42p.
166. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:813–823. doi: 10.1038/nrc1951
167. Rostom SA. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg Med Chem*. 2006;14(19):6475-85. doi: 10.1016/j.bmc.2006.06.020.
168. Makar S, Saha T, Singh SK. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective. *Eur J Med Chem*. 2019;161:252-276. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.018.
169. Matiichuk Y, Ostapiuk Y, Chaban T, Sulyma M, Sukhodolska N, Matiychuk V. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Benzofurancarboxamides. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;10(6):6597-6609. doi: <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.65976609> (SCOPUS)
170. Матійчук Ю, Остап'юк Ю, Горак Ю, Чабан Т, Матійчук В. Синтез та дослідження протипухлинної активності нових бензофуранкарбоксамідів // Всеукраїнська конференція наукових дослідників. Вересень 19-25, 2021, Львів, Секція «Всеукраїнський симпозиум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. Орлова» С. 94.
171. Irfan A, Faiz S, Rasul A, Zafar R, Zahoor AF, Kotwica-Mojzych K, Mojzych M. Exploring the Synergistic Anticancer Potential of Benzofuran-Oxadiazoles and Triazoles: Improved Ultrasound- and Microwave-Assisted Synthesis, Molecular Docking, Hemolytic, Thrombolytic and Anticancer Evaluation of Furan-Based Molecules. *Molecules*. 2022 Feb 2;27(3):1023. doi: 10.3390/molecules27031023.

172. Jain ZJ, Gide PS, Kankateet RS. Biphenyls and their derivatives as synthetically and pharmacologically important aromatic structural moieties. *Arabian Journal of Chemistry*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.07.035>.
173. Горак ЮІ, Матійчук ВС, Литвин РЗ, Обушак МД. Арилювання фуран-2-карбонової кислоти та її естеру і застосування одержаних сполук. *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2006;47:193-200.
174. Горак ЮІ, Матійчук ВС, Обушак МД, та ін. Протимікробна і протигрибкова активність амідів 5-арил-2-фуранкарбонових кислот. *Фарм. журн.* 2009;1:100-105.
175. Matiichuk YE, Sulyma MI, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and biological evolution N-(R¹-phenyl)-5-(R-phenyl)-2-furamides. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(12):5837-5843. doi: 10.5958/0974-360X.2020.01017.3.
176. <https://www.co-add.org>
177. Antimicrobial resistance. 21 November 2023. [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
178. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
179. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>.
180. Priebbenowa DL, Bolm C. Recent advances in the Willgerodt–Kindler reaction. *Chem. Soc. Rev.* 2013;42(19):7870-7880. doi: <https://doi.org/10.1039/C3CS60154D>.
181. Matiichuk Y, Gorak Y, Martyak R, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and antimicrobial activity of 4-(5-aryl-2-furoyl)morpholines and 4-[(5-aryl-2-furyl)carbonothioyl] morpholines. *Pharmacia*. 2021;68(1):175-179. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e46942>.

182. Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Матійчук ВС. Протимікробна активність морфолідів та тіоморфолідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот. Біологічні дослідження – 2020: Збірник наукових праць XI Всеукраїнської науково-практичної конференції. Житомир: 2020. С. 199-201.
183. Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J Med Chem.* 2014;57(24):10257-74. doi: 10.1021/jm501100b.
184. Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo LR, Roma-Rodrigues C, Baptista PV, Fernandes AR. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules.* 2015;20(9):16852-91. doi: 10.3390/molecules200916852.
185. Baumann M, Baxendale IR, Ley SV, Nikbin N. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein J Org Chem.* 2011;7:442-95. doi: 10.3762/bjoc.7.57.
186. Baumann M, Baxendale IR. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J Org Chem.* 2013;9:2265-319. doi: 10.3762/bjoc.9.265.
187. Proj M, Hrast M, Knez D, Bozovičar K, Grabrijan K, Meden A, Gobec S, Frlan R. Fragment-Sized Thiazoles in Fragment-Based Drug Discovery Campaigns: Friend or Foe? *ACS Med Chem Lett.* 2022;13(12):1905-1910. doi: 10.1021/acsmchemlett.2c00429.
188. Neha D. Mahurkar, Nandkishor D. Gawhale, Mahendra N. Lokhande, Santosh J. Uke, Manisha M. Kodape Benzimidazole: A versatile scaffold for drug discovery and beyond – A comprehensive review of synthetic approaches and recent advancements in medicinal chemistry. *Results in Chemistry.* 2023;6:101139. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101139>.
189. Alsibae AM, Al-Yousef HM, Al-Salem HS. Quinazolinones, the Winning Horse in Drug Discovery. *Molecules.* 2023;28(3):978. doi: 10.3390/molecules28030978.

190. Agili F. Novel Thiazole Derivatives Containing Imidazole and Furan Scaffold: Design, Synthesis, Molecular Docking, Antibacterial, and Antioxidant Evaluation. *Molecules*. 2024;29(7):1491. <https://doi.org/10.3390/molecules29071491>.
191. Liang ST, Chen C, Chen RX, Li R, Chen WL, Jiang GH, Du LL. Michael acceptor molecules in natural products and their mechanism of action. *Front Pharmacol*. 2022;13:1033003. doi: 10.3389/fphar.2022.1033003.
192. Maucher IV, Rühl M, Kretschmer SBM, Hofmann B, Kühn B, Fettel J, Vogel A, Flügel KT, et al. Michael acceptor containing drugs are a novel class of 5-lipoxygenase inhibitor targeting the surface cysteines C416 and C418. *Biochemical Pharmacology*. 2017;125:55-74. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.004>.
193. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinones applications. Part 1. Synthetic routes to the drug-like molecules. *JMS [Internet]*. 2020;89(1):e406. doi:10.20883/medi-cal.406.
194. Tarleton M, Gilbert J, Sakoff JA, McCluskey A. Cytotoxic 2-phenylacrylonitriles, the importance of the cyanide moiety and discovery of potent broad spectrum cytotoxic agents. *Eur J Med Chem*. 2012;57:65-73. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.09.019.
195. Elwan N, Abdel-wahab B, Farahat A. 1H-Benzimidazole-2-acetonitriles as synthon in fused benzimidazole synthesis. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2010;47(2):243-267. doi. 10.1002/jhet.293.
196. Koji Saito, Satoshi Kambe, Yukihiro Nakano, et al. Synthetic studies using α,β -unsaturated nitriles: A convenient preparation of 1,3-benzothiazole derivatives. *Synthesis*. 1983;3:210–212. doi: 10.1055/s-1983-30284.
197. Volovenko YM, Resnyanska EV, Tverdokhlebov AV. A facile route to the 6-hetaryl substituted pyrrolo[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidine derivatives. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 2002;67(3):365-372. <https://doi.org/10.1135/cccc20020365>.

198. Матійчук ЮЕ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- і 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів. *Фармацевтичний Часопис*. 2019;1:25-32.
199. Matiichuk YE, Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Matiychuk VS. Antitumor properties of novel 2-(1H-benzoimidazol-2-yl and 2-benzothiazol-2-yl)-3-(5-phenylfuran-2-yl)-acrylonitriles derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(8):3690-3696. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00653.8.
200. Матійчук Ю, Драпак І. Синтез та протипухлинна активність 2-гетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрилів. *Запорізький фармацевтичний форум – 2022. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С.62-63.*
201. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність похідних 3-(5-арилфурил-2-іл)-акрилонітрилу. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 14-15 березня 2019 р.) / у 2-х т. Харків: НФаУ, 2019. Т. 2. С. 177.
202. Kotthireddy K, Devulapally S, Dubey P, Pasula PA. An Efficient One-pot Three-component Method for the Synthesis of 5-Amino-3-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-7-aryl-7H-thiazolo[3,2-a]pyridine-6,8-dicarbonitriles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019;56(3):1-9, <https://doi.org/10.1002/jhet.3472>.
203. Shimaa M, Abd El-Gilil. Design, synthesis, molecular docking and biological screening of N-ethyl-N-methylbenzenesulfonamide derivatives as effective antimicrobial and antiproliferative agents. *Journal of Molecular Structure*. 2019;1194:144-156. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.048>.
204. Wang R, Ding J, Wang Y, Zhang Y. Effect of Conjugation Mode on Intramolecular Charge Transfer in Fabricating Acid-Responsive Fluorophores. *Chemistry – An Asian Journal*. 2019;2:1-11. <https://doi.org/10.1002/asia.201901161>.

205. Matiichuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Anticancer properties of some novel 2-hetaryl-3-(5-arylfuran-2-yl)-acrylonitriles. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021;11(2):8844-8853. doi: 10.33263/BRIAC112.88448853.
206. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and anticancer properties of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. *Current Chemistry Letters*, 2022;11(3):269-274. doi: 10.5267/j.ccl.2022.4.002.
207. Матійчук Ю, Драпак І, Матійчук В. Синтез та протипухлинна активність похідних 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран/тіофен-2-ілтiazол-2-іл)акрилонітрилу. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023»*. 23-24 листопада 2023 р., м. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. С. 88.
208. Matiichuk Yu. Synthesis and anticancer activity of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. *Annals of pharmaceutical faculty*. April 2023. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2023. Vol. 9. P. 10-12.
209. Матійчук ЮЕ, Чабан ТІ, Горак ЮІ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження протипухлинних властивостей нових похідних 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран/тіофен-2-ілтiazол-2-іл)акрилонітрилу. *XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023»* 24–26 квітня 2023 р., Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2023. С. 126.
210. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Чабан ТІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Дизайн комбінаторної бібліотеки похідних 5-(1,3-бензотiazол-2-іл)-2-фурилметилена та протипухлинні властивості синтезованих сполук. *«Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»*: матеріали III Всеукраїнської наукової конференції (м. Житомир, 17 квітня 2019 р.). Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І.Франка, 2019. С. 284–285.
211. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Чабан ТІ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження протипухлинної активності нових похідних на основі 5-бензотiazол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. *Науково-технічний прогрес і*

- оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22-23 вересня 2022 р.). – Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 12-14.
212. Матійчук Ю, Горак Ю, Чабан Т, Драпак І, Чабан І, Матійчук В. Протипухлинні властивості деяких нових похідних на основі 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. Запорізький фармацевтичний форум – 2022. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С.63-64.
213. Hinkson IV, Madej B, Stahlberg EA. Accelerating therapeutics for opportunities in medicine: a paradigm shift in drug discovery. *Front Pharmacol.* 2020;11:770.
214. Dowden H, Munro J. Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jul;18(7):495-496. doi: 10.1038/d41573-019-00074-z.
215. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(12):817-818. doi: 10.1038/nrd.2016.184.
216. Ekins S, Lane TR, Urbina F, Puhl AC. In silico ADME/tox comes of age: twenty years later. *Xenobiotica.* 2023;8:1-7. doi: 10.1080/00498254.2023.2245049.
217. Драпак І, Матійчук Ю, Драпак Я, Тухар І, Мацюра В. Цілеспрямований пошук нових біологічно активних молекул – потенційних лікарських засобів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023». 23-24 листопада 2023 р., м. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. С. 52.
218. Drapak Y, Vashchenko S, Matiychuk J, Kaminsky D, Drapak I. Molecular design of new molecules based on 5-benzyl-2-aminothiazole scaffold as potential biologically active agents. «Ліки – людині»: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. 21-22 березня 2024 року, м. Харків: НФаУ, 2024. С. 18-19.
219. Драпак ІВ, Камінський ДВ, Ващенко СО, Драпак ЯМ., Ващенко О.О., Матійчук ЮЕ. Молекулярний дизайн нових молекул на основі 5-бензил-2-амінотіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів.

Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку [Електронний ресурс]: тези допов. всеукр. наук.-практич. конф. з міжнарод. участю, 9–12 квітня 2024, Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С.42-43.

220. <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsim/prediction>
221. <http://www.swissadme.ch/index.php>
222. Ertl P, Rohde B, Selzer P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J Med Chem.* 2000;43(20):3714-7. doi: 10.1021/jm000942e.
223. Lipinski CA. Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;101:34-41. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.029.
224. Awortwe C, Fasinu PS, Rosenkranz B. Application of Caco-2 cell line in herb-drug interaction studies: current approaches and challenges. *J Pharm Pharm Sci.* 2014;17(1):1-19. doi: 10.18433/j30k63.
225. Pecoraro B, Tutone M, Hoffman E, Hutter V, Almerico AM, Traynor M. Predicting Skin Permeability by Means of Computational Approaches: Reliability and Caveats in Pharmaceutical Studies. *J Chem Inf Model.* 2019;59(5):1759-1771. doi: 10.1021/acs.jcim.8b00934.
226. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel).* 2020;11(11):1295. doi: 10.3390/genes11111295.
227. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3671-3722. doi: 10.1007/s00204-020-02936-7.
228. Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab.* 2008;9(4):310-22. doi: 10.2174/138920008784220664.

229. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;7:42717. doi: 10.1038/srep42717.
230. Ziembicka D, Gobis K, Szczesio M, Augustynowicz-Kopeć E, Głogowska A, Korona-Głowniak I, Bojanowski K. Synthesis and Biological Activity of Piperidinothiosemicarbazones Derived from Aminoazinecarbonitriles. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(9):1267. doi: 10.3390/ph16091267.
231. Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*. 2016;11(11):1117-21. doi: 10.1002/cmdc.201600182.
232. Nguyen TT, Duong VA, Maeng HJ. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 20;13(7):1103. doi: 10.3390/pharmaceutics13071103.
233. Jafari A, Eslami Moghadam M, Mansouri-Torshizi H. Green Synthesis and Bioactivity of Aliphatic N-Substituted Glycine Derivatives. *ACS Omega*. 2023;8(33):30158-30176. doi: 10.1021/acsomega.3c02828.
234. Mishra S, Dahima R, In-vitro ADME studies of TUG-891, a GPR-120 inhibitor using Swiss ADME predictor. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(2-s):366-369. doi: <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i2-s.2710>.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті:

1. Матійчук ЮЕ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність 2-(1Н-бензімідазол-2-іл)- і 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів. Фармацевтичний Часопис. 2019;1:25–32. DOI:10.11603/2312-0967.2019.1.9929 (Фахове видання). Доступно: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas/article/view/9929/9556>. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, обробка й узагальнення результатів, участь у написанні статті).
2. Matiichuk Y, Ogurtsov V, Ostapiuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of 2-methyl-3-furamides. Biointerface Research in Applied Chemistry [Internet]. 2020;10(4):5809-5814. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.809814> (SCOPUS). Available from: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/04/20695837104809814.pdf>. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті).
3. Matiichuk Y, Ostapiuk Y, Chaban T, Sulyma M, Sukhodolska N, Matiychuk V. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Benzofurancarboxamides. Biointerface Research in Applied Chemistry [Internet]. 2020;10(6):6597-6609. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.65976609> (SCOPUS). Available from: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/05/20695837106.65976609.pdf>. (Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектрів ^1H ЯМР, участь у написанні статті).
4. Matiichuk YE, Sulyma MI, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and biological evolution *N*-(R¹-phenyl)-5-(R-phenyl)-2-furamides. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020;13(12):5837-5843. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.01017.3 (SCOPUS). Available from:

<https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-12-32>. (*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті*).

5. Matiichuk YE, Ostapiuk YV, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and anticancer properties of *N*-(5-*R*-benzyl-1, 3-thiazol-2-yl)-2,5-dimethyl-3-furamides. *Biopolymers & Cell*. 2020;36(1):75-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A22> (SCOPUS). Available from: <http://biopolymers.org.ua/pdf/36/1/078/biopolym.cell-2020-36-1-078-en.pdf>.

(*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті*).

6. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Ogurtsov V, Kostyshyn L, Matiychuk V. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory activity 2, 4-dimethyl-*N*-(2-aryl)-3-furamides. *European Chemical Bulletin* [Internet]. 2020;9(10-12):410-415. DOI: <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2020.9.410-415> (SCOPUS). Available from: <https://www.eurchembull.com/uploads/paper/b2e28eab85bce805136d3f82cb5caaf9.pdf>.

(*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, обробка й узагальнення результатів, участь у написанні статті*).

7. Matiichuk YE, Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Matiychuk VS. Antitumor properties of novel 2-(1*H*-benzoimidazol-2-yl and 2-benzothiazol-2-yl)-3-(5-phenylfuran-2-yl)-acrylonitriles derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(8):3690-3696. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00653.8 (SCOPUS). Available from: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2020-13-8-23>. (*Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті*).

8. Matiichuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Anticancer properties of some novel 2-hetaryl-3-(5-arylfuran-2-yl)-acrylonitriles. *Biointerface Research in Applied Chemistry* [Internet]. 2021;11(2):8844-8853. DOI: 10.33263/BRIAC112.88448853 (SCOPUS). Available from: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/08/20695837112.88448853.pdf>. (*Особистий внесок: виконання*

експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті).

9. Matiichuk Y, Gorak Y, Martyak R, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and antimicrobial activity of 4-(5-aryl-2-furoyl)morpholines and 4-[(5-aryl-2-furyl)carbonothioyl] morpholines. *Pharmacia*. 2021;68(1):175-179. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e46942> (SCOPUS). Available from: https://www.researchgate.net/publication/348768522_Synthesis_and_antimicrobial_activity_of_4-5-ARYL-2-FUROYLMorpholines_and_4-5-ARYL-2-FURYLCarbonothioyl_morpholines. *(Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, обробка й узагальнення результатів, участь у написанні статті).*

10. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and anticancer properties of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. *Current Chemistry Letters*, 2022;11(3):269-274. DOI: 10.5267/j.ccl.2022.4.002 (SCOPUS). Available from: https://www.growingscience.com/ccl/Vol11/ccl_2022_15.pdf. *(Особистий внесок: виконання експериментальних досліджень, узагальнення та інтерпретація результатів біологічних досліджень, участь у написанні статті).*

11. Matiichuk Y, Drapak I, Darmograi N, Bartoshyk N, Drapak Y, Matiychuk V. Synthesis and biological activity of rhodanine-furan conjugates: A review. *Current Chemistry Letters*, 2024;13(2):287-302. DOI: 10.5267/j.ccl.2023.12.003 (SCOPUS). Available from: https://www.growingscience.com/ccl/Vol13/ccl_2023_79.pdf. *(Особистий внесок: опрацювання даних пошукової системи SciFinder, аналіз та систематизація літературних даних, підготовка статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

12. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність похідних 3-(5-арилфурил-2-іл)-акрилонітрилу. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»:

матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф. 14-15 березня 2019 р. у 2-х т. м. Харків: НФаУ, 2019. Т. 2. С. 177. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

13. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Чабан ТІ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Дизайн комбінаторної бібліотеки похідних 5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурилметилена та протипухлинні властивості синтезованих сполук. «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи»: матеріали III Всеукраїнської наукової конференції. 17 квітня 2019 р. м. Житомир: Вид-во ЖДУ ім. І.Франка, 2019. С. 284–285. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

14. Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Матійчук ВС. Протимікробна активність морфолідів та тіоморфолідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот. Біологічні дослідження – 2020: Збірник наукових праць XI Всеукраїнської науково-практичної конференції. м. Житомир: 2020. С. 199-201. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

15. Матійчук Ю. Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот. Annals of pharmaceutical faculty. April 2021. Lviv: Danylo Halysky Lviv National Medical University, 2021. Vol. 7. P. 14-20.

16. Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Чабан ТІ, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Протизапальні властивості деяких 2-метил-3-фурамідів. Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету. 10 вересня 2021 р. м. Харків: НФаУ, 2021. С. 29-30. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

17. Матійчук Ю, Остап'юк Ю, Горак Ю, Чабан Т, Матійчук В. Синтез та дослідження протипухлинної активності нових бензофуранкарбоксамідів. Всеукраїнська конференція наукових дослідників. Вересень 19-25, 2021, м. Львів, Секція «Всеукраїнський симпозиум з органічної та медичної хімії, присвячений

80-річчю проф. Орлова» С. 94. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

18. Матійчук ЮЕ, Горак ЮІ, Чабан ТІ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження протипухлинної активності нових похідних на основі 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 22-23 вересня 2022 р. м. Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 12-14. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

19. Матійчук Ю, Горак Ю, Чабан Т, Драпак І, Чабан І, Матійчук В. Протипухлинні властивості деяких нових похідних на основі 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. Запорізький фармацевтичний форум – 2022. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С.63-64. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

20. Матійчук Ю, Драпак І. Синтез та протипухлинна активність 2-гетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрилів. Запорізький фармацевтичний форум – 2022. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. С.62-63. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

21. Матійчук ЮЕ, Чабан ТІ, Горак ЮІ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез та дослідження протипухлинних властивостей нових похідних 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран/тіофен-2-ілтіазол-2-іл)акрилонітрилу. XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023» 24–26 квітня 2023 р., Харків: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2023. С. 126. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез).*

22. Matiichuk Yu. Synthesis and anticancer activity of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. Annals of pharmaceutical faculty. April 2023. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 2023. Vol. 9. P. 10-12.

23. Матійчук ЮЕ, Чабан ТІ, Драпак ІВ, Чабан ІГ, Матійчук ВС. Синтез деяких нових 2-метил-3-фурамідів. Матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» 18 травня 2023 р., м. Харків – Електрон. дані. Х.: НФаУ, 2023. С. 193. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез)*.

24. Драпак І, Матійчук Ю, Драпак Я, Тухар І, Мацюра В. Цілеспрямований пошук нових біологічно активних молекул – потенційних лікарських засобів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023». 23-24 листопада 2023 р., м. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. С. 52. *(Особистий внесок: участь у проведенні in silico досліджень, обробці й узагальненні одержаних даних)*.

25. Матійчук Ю, Драпак І, Матійчук В. Синтез та протипухлинна активність похідних 3-фуран-2-іл-2-(4-фуран/тіофен-2-ілтiazол-2-іл)акрилонітрилу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023». 23-24 листопада 2023 р., м. Запоріжжя: ЗДМФУ, 2023. С. 88. *(Особистий внесок: аналіз актуальних на даний момент літературних даних, участь в обговоренні результатів, підготовка тексту тез)*.

26. Drapak Y, Vashchenko S, Matiychuk J, Kaminsky D, Drapak I. Molecular design of new molecules based on 5-benzyl-2-aminothiazole scaffold as potential biologically active agents. «Ліки – людині»: матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф. 21-22 березня 2024 року, м. Харків: НФаУ, 2024. С. 18-19. *(Особистий внесок: участь у проведенні in silico досліджень, обробці й узагальненні одержаних даних)*.

27. Драпак ІВ, Камінський ДВ, Ващенко СО, Драпак ЯМ., Ващенко О.О., Матійчук ЮЕ. Молекулярний дизайн нових молекул на основі 5-бензил-2-

аміногіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів. Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку [Електронний ресурс]: тези допов. всеукр. наук.-практич. конф. з міжнарод. участю, 9–12 квітня 2024, Одеса: Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С.42-43. (*Особистий внесок: участь у проведенні in silico досліджень, обробці й узагальненні одержаних даних*).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. III Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 14-15 березня 2019 р.) – публікація тез.
2. III Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи» (м. Житомир, 17 квітня 2019 р.) – публікація тез.
3. XI Всеукраїнська науково-практична конференція «Біологічні дослідження – 2020» (м. Житомир, 2020) – публікація тез.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи», присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р.) – публікація тез.
5. Всеукраїнська конференція наукових дослідників, секція «Всеукраїнський симпозіум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. Орлова» (м. Львів, 19-25 вересня 2021 р.) – публікація тез.
6. IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 22-23 вересня 2022 р.) – публікація тез.
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум» (м. Запоріжжя, 17-18 листопада 2022 р.) – публікація тез.
8. XV Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2023» (м. Харків, 24-26 квітня 2023 р.) – публікація тез.
9. Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines» (м. Харків, 18 травня 2023 р.) – публікація тез.

10. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023» (м. Запоріжжя, 23-24 листопада 2023 р.) – публікація тез.
11. VII Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині» (м. Харків, 21-22 березня 2024 р.) – публікація тез.
12. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (м. Одеса, 9-12 квітня 2024 р.) – публікація тез.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

д. мед. н., проф. Туманський В.О.

« 05 »

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- Найменування до впровадження:** Синтез і протипухлинна активність похідних фуранкарбонових кислот.
- Ким запропоновано:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії.
Автор: аспірантка Матійчук Юлія Едвардівна.
- Джерела інформації:**
 - Matiichuk YE, Ostapiuk YV, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and anticancer properties of N-(5-R-benzyl-1, 3-thiazol-2-yl)-2, 5-dimethyl-3-furamides. *Biopolymers & Cell.* 2020;36(1):75-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A22> (SCOPUS).
 - Matiichuk YE, Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Matiychuk VS. Antitumor properties of novel 2-(1H-benzimidazol-2-yl)and 2-benzothiazol-2-yl)-3-(5-phenylfuran-2-yl)-acrylonitriles derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2020;13(8):3690-3696. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00653.8 (SCOPUS).
 - Matiichuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Anticancer properties of some novel 2-hetaryl-3-(5-aryl-furan-2-yl)-acrylonitriles. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 2021;11(2):8844-8853. DOI: 10.33263/BRIAC112.88448853 (SCOPUS).
 - Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and anticancer properties of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. *Current Chemistry Letters.* 2022;11(3):269-274. DOI: 10.5267/j.ccl.2022.4.002 (SCOPUS).

Запропоновано дані щодо синтезу та дослідження протипухлинної активності нових похідних фуранкарбонових кислот.
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі та навчальному процесі кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.
- Термін впровадження:** з 01.02.2024 р.

- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Поглиблення знань студентів та науковців щодо синтезу та протипухлинної активності нових похідних фуранкарбонових кислот		

- Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадженняЗавідувач кафедри природничих дисциплін
для іноземних студентів та токсикологічної хімії
д. фарм. наук, професор

О.І. Панасенко

«Затверджую»
 Проректор з наукової роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І. Я. Горбачевського
 проф. Кліщ І.М.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція до впровадження:** Синтез і протимікробна активність похідних фуранкарбонових кислот
2. **Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії. **Автор:** аспірантка Матійчук Юлія Едвардівна,
3. **Джерела інформації:**
 1. Matiichuk Y, Gorak Y, Martyak R, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and antimicrobial activity of 4-(5-aryl-2-furoyl)morpholines and 4-[(5-aryl-2-furyl)carbonothioyl]morpholines. *Pharmacia*. 2021;68(1):175-179. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e46942> (SCOPUS).
 2. Matiichuk YE, Sulyma MI, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and biological evolution N-(R¹-phenyl)-5-(R-phenyl)-2-furamides. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(12):5837-5843. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.01017.3 (SCOPUS).
4. **Де впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
5. **Форма впровадження:** наукова робота та навчальний процес
6. **Ефект від впровадження:** розширення та вдосконалення синтетичних методів, оптимізація пошуку потенційно активних нових речовин - похідних фуранкарбонових кислот
7. **Термін впровадження:** 2024-2025 н.р.
8. **Зауваження:** немає

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І. Я. Горбачевського,
 д-р фарм. наук, професор



Л.С. ЛОГОЙДА



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету,
 д.фарм.н., проф. Інна Владимірова

» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Синтез та протизапальна активність похідних фуранкарбонових кислот.
- 2. Установа, автор:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вулиця Пекарська, 69, Львів, 79010, кафедра загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, аспірантка Матійчук Ю.Е.
- 3. Джерело інформації:**
 - Matiichuk Y, Ogurtsov V, Ostapiuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of 2-methyl-3-furamides. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;10(4):5809-5814. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.809814>.
 - Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Ogurtsov V, Kostyshyn L, Matiychuk V. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory activity 2,4-dimethyl-N-(2-aryl)-3-furamides. *European Chemical Bulletin*. 2020;9(10-12):410-415. DOI: <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2020.9.410-415>.
 - Матійчук ЮЕ, Скробала ВЕ, Чабан ТІ, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Протизапальні властивості деяких 2-метил-3-фурамідів. Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 29-30.
- 4. Де впроваджено:** у наукові дослідження та навчальний процес кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету.
- 5. Форма впровадження:** навчальний процес, лекційний курс та наукові дослідження кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету згідно протоколу №8 від 9 лютого 2024 року.
- 6. Ефект від впровадження:** результати проведених досліджень впроваджено у науково-дослідну роботу кафедри, а також у навчальний процес з метою поглиблення знань студентів з питань синтезу та протизапальної активності похідних фуранкарбонових кислот.
- 7. Термін впровадження** 2023-2024 навчальний рік.

Відповідальна за впровадження:
 Завідувач кафедри медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«___» _____ 2024 р.