

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.012.1:547.789.1

doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.04

I. I. МИРКО <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Ю. І. ГОРАК <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>), канд. хім. наук, ст. наук. співроб.,

Т. І. ЧАБАН <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>), канд. фарм. наук, доцент,

І. В. ДРАПАК <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>), д-р фарм. наук, проф.,

В. С. МАТІЙЧУК <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>), д-р хім. наук, проф.

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Львівський національний університет імені Івана Франка

### СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ НОВИХ 3-R-6-(5-АРИЛФУРАН-2-ІЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ

**Ключові слова:** органічний синтез, 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли, протипухлинна активність

I. I. MYRKO <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Yu. I. HORAK <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),

T. I. CHABAN <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

I. V. DRAPAK <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

V. S. MATIYCHUK <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv

### SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF SOME NEW 3-R-6-(5-ARYLFURAN-2-YL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-B][1,3,4]THIADIAZOLES

**Key words:** organic synthesis, 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole, antitumor activity

Онкологічні захворювання є однією з найнебезпечніших медико-біологічних та соціальних проблем сьогодення і є причиною до 12% усіх випадків смерті та поступають за цим показником лише серцево-судинним захворюванням [1].

Попри бурхливий розвиток сучасної органічної, фармацевтичної та медичної хімії ефективність протипухлинних препаратів залишається низькою. Значною мірою це зумовлено неспецифічністю їхньої дії, резистентністю пухлин, недостатньою вивченістю механізмів патогенезу хвороби. Крім того, лікування важких хвороб є коштовним, наприклад, лікування раку III ступеня коштує 25–30 тис. доларів, а онкогематологія – 50 тис. доларів. Проте навіть за умов повного фінансування ефективність лікування становить не більше 50%. Більшість отриманих сполук не знаходять клінічного застосування через свою високу токсичність, погану розчинність у воді, невибірккову дію та низку інших побічних ефектів [2]. Тому проблема пошуку нових, більш активних препаратів залишається актуальною. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протипухлинних засобів.

Одним із перспективних методів вирішення цієї проблеми є скринінг потенційних протипухлинних агентів серед новосинтезованих сполук. Аналоги гетероциклів на основі Нітрогену є надзвичайно важливим класом органічних речовин, які широко використовують в медичній хімії, оскільки понад 60% лікарських засобів та понад 85% описаних у літературі біологічно активних речовин містять у своїй структурі гетероцикл, що вміщує Нітроген [3, 4]. В останні роки зростає інтерес до конденсованих нітрогеновмісних гетероциклічних систем, оскільки багато з них виявляють різні види фармакологічної активності [5–7]. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли є одними з маловивчених і важкодоступних представників цього класу сполук [8]. Наявність чималого матеріалу по хімії та біологічній дії зазначеного класу сполук дає змогу розглядати їх як один із перспективних класів біологічно активних сполук

із широким спектром дії. Серед похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу ідентифіковано сполуки, які виявляють протипухлинну [9–11], протимікробну [12–14], антидипресантну [14], антиконвульсантну [15] та інші активності. Вони є інгібіторами вірусних галіказ [16], холінестерази [17], карбоангідрази [18], с-Мет кінази [19]. Враховуючи вищевикладене, пошук нових протипухлинних агентів серед указанного класу сполук є цікавим і актуальним напрямом.

**Метою** нашої роботи став синтез деяких нових похідних 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, а також дослідження їхньої протипухлинної активності.

### Матеріали та методи дослідження

*Хімічна частина.* Об'єктами дослідження були 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, які одержано шляхом взаємодії 5-арилфуран-2-карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоламі. Відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія та елементний аналіз, були використано для підтвердження складу та структури синтезованих сполук. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H знімали на Varian Mercury VX-400 (США), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим (±0,3%).

*Загальна методика одержання 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів (3 а–к).* До суміші, яка складається з еквімолярних кількостей (5 ммоль) відповідних 5-арилфуран-2-карбонових кислот (**1 а–g**) та 5-заміщених 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолаів (**2 а–d**) додавали 7 мл POCl<sub>3</sub>. Отриману суміш кип'ятили до припинення виділення HCl і ще 3 год додатково. Охолоджували до кімнатної температури та виливали на 100 г подрібненого льоду. При охолодженні додавали водний розчин аміаку до рН 8. Осад відфільтровували, промивали на фільтрі теплою водою, сушили на повітрі і перекристалізовували із суміші спирт-ДМФА.

*6-[5-(4-Флуоро-феніл)-фуран-2-іл]-3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 а).* Вихід – 69%, T<sub>топл</sub> 194–195 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 8.27 (д, J = 7.0 Гц, 2H), 7.97 – 7.91 (м, 2H), 7.74 – 7.70 (м, 1H), 7.62 (т, J = 7.3 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 7.41–7.30 (м, 3H). Обчислено, %: C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>OS: C, 62.97 H, 3.06; N, 15.46. Знайдено, %: C, 63.05; H, 2.98; N, 15.51.

*6-[5-(2-{Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4*b*][1,3,4]тіадіазол (3 б).* Вихід – 81%, T<sub>топл</sub> 198–199 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 8.25 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.72 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 7.64–7.59 (м, 3H), 7.58–7.48 (м, 2H), 7.45 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.41 (д, J = 3.7 Гц, 1H). Обчислено, %: C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 60.24 H, 2.93; N, 14.79. Знайдено, %: C, 60.26; H, 2.90; N, 14.75.

*3-Феніл-6-[5-(3-трифлуорметилфеніл)-фуран-2-іл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 в).* Вихід – 77%, T<sub>топл</sub> 179–180 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 8.27 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 8.22 – 8.15 (м, 2H), 7.78–7.75 (м, 3H), 7.67–7.54 (м, 4H). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 58.25 H, 2.69; N, 13.59. Знайдено, %: C, 58.33; H, 2.55; N, 13.64.

*3-Бензил-6-[5-(2-{хлорофеніл)-фуран-2-іл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 д).* Вихід – 74%, T<sub>топл</sub> 185–186 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 7.89 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.63–7.58 (м, 2H), 7.50 (т, J = 7.5 Гц, 1H), 7.44 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.38–7.28 (м, 5H), 7.24 (т, J = 6.8 Гц, 1H), 4.43 (с, 2H). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 61.15 H, 3.34; N, 14.26. Знайдено, %: C, 61.21; H, 3.30; N, 14.32.

*3-Бензил-6-[5-(4-{хлорофеніл)-фуран-2-іл]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (3 е).* Вихід – 72%, T<sub>топл</sub> 202–203 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H: 7.85 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 7.63–7.53 (м, 3H), 7.41–7.27 (м, 5H), 7.25 (с, 1H), 4.43 (с, 2H). Обчислено, %: C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>OS: C, 61.15 H, 3.34; N, 14.26. Знайдено, %: C, 61.16; H, 3.26; N, 14.29.

6-[5-(2-Флуорофеніл)-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 f**). Вихід – 68%,  $T_{\text{топл}}$  171–172 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 8.01 (с, 1H), 7.90 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.69 (д,  $J = 3.6$  Гц, 1H), 7.51–7.43 (м, 1H), 7.41–7.33 (м, 2H), 7.30 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.15 (с, 1H), 6.79 (с, 1H). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 57.95 Н, 2.57; N, 15.90. Знайдено, %: С, 57.80; Н, 2.66; N, 15.85.

6-[5-(2-Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 g**). Вихід – 77%,  $T_{\text{топл}}$  183–184 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.99 (с, 1H), 7.92 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.68 (д,  $J = 3.3$  Н Гц, 1H), 7.60 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.50 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.44 (т,  $J = 11.5$  Гц, 1H), 7.39 (д,  $J = 3.2$  Гц, 1H), 7.30 (с, 1H), 6.78 (с, 1H). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 55.37 Н, 2.46; N, 15.19. Знайдено, %: С, 55.30; Н, 2.52; N, 15.23.

6-[5-(2-Хлорофеніл)-3-метил-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 h**). Вихід – 71%,  $T_{\text{топл}}$  188–189 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 8.02 (с, 1H), 7.92 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.62 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.56–7.49 (м, 1H), 7.49–7.42 (м, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.27 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 3.30 (с, 3H). Обчислено, %:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 56.47 Н, 2.90; N, 14.63. Знайдено, %: С, 56.41; Н, 2.97; N, 14.56.

6-[5-(3-Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-фуран-2-іл-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 i**). Вихід – 74%,  $T_{\text{топл}}$  197–198 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 8.02 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.81 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.69 (д,  $J = 3.0$  Гц, 1H), 7.52 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.46 (д,  $J = 3.9$  Гц, 2H), 7.32 (с, 1H), 6.80 (с, 1H). Обчислено, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 55.37 Н, 2.46; N, 15.19. Знайдено, %: С, 55.44; Н, 2.45; N, 15.16.

6-[5-(2-Хлорофеніл)-3-метил-фуран-2-іл]-3-(2-метил-фуран-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 j**). Вихід – 73%,  $T_{\text{топл}}$  183–184 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.90 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.60 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.51 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.44 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.05 (с, 3H), 2.66 (с, 1H), 2.51 (с, 3H). Обчислено, %:  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 57.50 Н, 3.30; N, 14.12. Знайдено, %: С, 57.52; Н, 3.33; N, 14.20.

6-[5-(3-Хлорофеніл)-фуран-2-іл]-3-(2-метил-фуран-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол (**3 k**). Вихід – 75%,  $T_{\text{топл}}$  196–197 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 7.88 (с, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.52 (д,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.10 (с, 1H), 2.65 (с, 3H). Обчислено, %:  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 56.47 Н, 2.90; N, 14.63. Знайдено, %: С, 56.55; Н, 2.87; N, 14.71.

*Фармакологічна частина (протипухлинна активність)*. Протипухлинна активність синтезованих сполук вивчена в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program) [20] і полягала в тестуванні на 60 лініях ракових клітин, зокрема лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer) (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer) (PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468).

На першому етапі (первинний скринінг) досліджувані сполуки додавали в концентрації  $10^{-5}$  М до культур клітин та інкубували протягом 48 годин. Кінцеву точку визначали за допомогою барвника – сульфородаміну Б. Результати для кожної сполуки виражали як відсоток росту (Growth percent, GP%) клітин щодо росту контрольних клітин без досліджуваних зразків. Вторинний скринінг полягав у до-

слідженні сполук у 5 концентраціях. Людські пухлинні клітини зі скринінгової панелі вирощували в середовищі RPMI 1640, що містить 5% фетальної бичачої сироватки та 2 мМ L-глутаміну. Після інокуляції клітин мікротитрові планшети інкубували при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, 95% повітря та 100%-й відносній вологості 24 год перед додаванням речовин, які досліджували. Після додавання досліджуваних речовин планшети інкубували протягом 48 год при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, 95% повітря та 100%-й відносній вологості. Клітини фіксували *in situ* та інкубували протягом 60 хв при 4 °С. 0,4% розчин сульфородаміну Б (SRB) (100 мкл) в 1% ацетатній кислоті додавали до кожної лунки, планшети інкубували протягом 10 хв за кімнатної температури. Після фарбування нез'язаний барвник видаляли, детектували абсорбцію на автоматизованому рідері при довжині хвилі 515 нм. Відсоток росту клітин для кожної концентрації обчислювали, базуючись на 7 вимірюваннях абсорбції: нульовий час (Tz), ріст у контрольній пробі (C) та ріст за наявності речовин, які досліджували, в 5 концентраціях (Ti). Відсоток інгібування росту обчислювали за формулами:  $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \cdot 100$  для концентрацій, для яких  $Ti \geq Tz$ ;  $Tz[(Ti-Tz)/Tz] \cdot 100$  для концентрацій, для яких  $Ti < Tz$ . Як результат, розраховували 3 дозозалежні параметри для кожної тестованої речовини: 1) концентрація речовини, що спричиняє інгібування росту 50% клітин – GI<sub>50</sub> (growth inhibition); 2) TGI (total growth inhibition) – концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст клітин; 3) LC<sub>50</sub> (lethal concentration) – концентрація, яка спричиняє загибель 50% пухлинних клітин.

### Результати дослідження та обговорення

*Синтез деяких нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.* Одним із найпоширеніших методів синтезу [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольних похідних є циклізація карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазоло-3-тіолами [8]. У зазначеній циклізації достатньо добре вивчено різноманітні аліфатичні та ароматичні карбонові кислоти. Однак карбонові кислоти гетероциклічного ряду у синтезі [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів вивчені недостатньо.

У цій роботі нами здійснено синтез похідних 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (**3 a-k**). З цією метою нами вивчено взаємодію 5-арилфуран-2-карбонових кислот **1 a-g** із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами **2 a-d**. Встановлено, що при нагріванні вищезгаданих реагентів в оксохлориді фосфору проходить циклізація з замиканням тіадіазольного циклу і формуванням [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольної системи (рисунок).

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин було використано методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H. Інтерпретація спектрів дала змогу встановити, що сигнали для протонів усіх структурних одиниць спостерігалися в їх характерних діапазонах.

*Протипухлинна активність синтезованих сполук.* Вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук виконували у рамках міжнародної наукової програми DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США). Дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини за дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л. Кількісним критерієм активності сполук був розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GR, %) порівняно з контролем [20]. Отримані результати вивчення протипухлинної активності наведено в табл. 1.

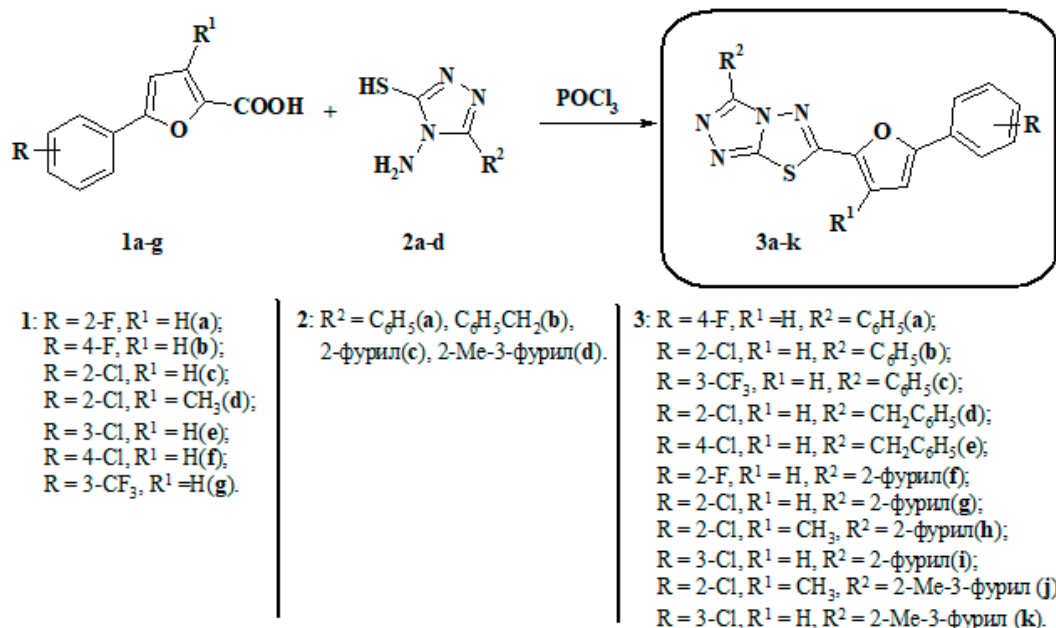


Рис. Синтез 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів (3 а-к)

Встановлено, що синтезовані сполуки проявили протипухлинну дію різного рівня. Найактивнішими виявилися сполуки **3 d** і **3 e** зі значеннями середньої мітотичної активності 48,95% і 49,39%. Особливістю їхньої будови є наявність бензильного радикала в положенні 3 [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4] тіадіазольного циклу. Також слід зазначити високий цитотоксичний ефект сполуки **3 e** відносно COLO 205 Colon Cancer – 21,37%, MALME-3M Melanoma – 9,92%, SK-MEL-5 Melanoma – 7,64% та сполуки **3 j** відносно TK-10 Renal Cancer – 21,22 % та ACHN Renal Cancer – 11,46%.

Т а б л и ц я 1

Цитотоксичність сполук 3 а-к у концентрації 10<sup>-5</sup> М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%
3 a	99,41	61,16–143,26	UO-31 Renal Cancer 61,16
3 b	77,63	16,01–136,42	NCI-H460 (Non-Small Cell Lung Cancer) 16,01 HCT-15 Colon Cancer 39,80 HCT-116 Colon Cancer 40,54 SF-295 CNS Cancer 42,12 K-562 Leukemia 47,04
3 c	93,03	61,09–119,38	UO-31 Renal Cancer 61,09 PC-3 Prostate Cancer 62,54
3 d	48,95	5,86–93,33	NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer 9,82 CAKI-1 Renal Cancer 5,86 LOX IMVI Melanoma 6,04 HCT-116 Colon Cancer 28,92 HCT-15 Colon Cancer 22,54 HT29 Colon Cancer 25,85 SW-620 Colon Cancer 29,63
3 e	49,39	-21,37–95,14	COLO 205 Colon Cancer -21,37 MALME-3M Melanoma -9,92 SK-MEL-5 Melanoma -7,64 M14 Melanoma 5,65 HCC-2998 Colon Cancer 13,55 NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer 14,61 NCI-H23 Non-Small Cell Lung Cancer 15,62

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%
3 f	93,60	55,08–127,49	A498 Renal Cancer 55,08 UO-31 Renal Cancer 61,42
3 g	61,37	5,91–109,78	NCI-H460 Non-Small Cell Lung Cancer 5,91 HCT-116 Colon Cancer 24,93 HCT-15 Colon Cancer 24,80 U251 CNS Cancer 34,61 LOX IMVI Melanoma 32,42 IGROV1 Ovarian Cancer 34,06 RXF 393 Renal Cancer 32,18
3 h	88,99	49,61–118,42	HCT-15 Colon Cancer 49,61 U251 CNS Cancer 60,36 SK-MEL-5 Melanoma 61,25
3 i	95,96	65,86–132,86	K-MEL-5 Melanoma 65,86
3 j	59,10	-21,22–94,47	TK-10 Renal Cancer -21,22 ACHN Renal Cancer -11,46 OVCAR-4 Ovarian Cancer 12,77 RPMI-8226 Leukemia 16,57 SR Leukemia 21,36
3 k	107,98	89,90–126,29	CAKI-1 Renal Cancer 89,90

Сполуки **3 d**, **3 e** та **3 j** було відібрано для вторинного етапу досліджень, який полягав у їх тестуванні на 60 лініях ракових клітин у п'яти концентраціях за 10-ти кратного розведення (100 mM, 10 mM, 1 mM, 0,1 mM та 0,01 mM) згідно зі стандартною процедурою NCI [19].

На основі експериментальних даних ґрунтового *in vitro* скринінгу сполук розраховано три дозозалежні параметри:

- $GI_{50}$  – концентрація, яка спричинює пригнічення росту 50% клітин лінії;
- TGI – концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту;
- $LC_{50}$  – концентрація речовини, що приводить до 50%-ї загибелі клітин.

Показник  $GI_{50}$  інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а  $LC_{50}$  є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо значення досліджуваних параметрів ( $GI_{50}$ , TGI та  $LC_{50}$ ) є меншими, ніж 100  $\mu$ M, сполуки трактують як активні (відносно даної лінії).

Одержані дані ґрунтового *in vitro* скринінгу сполук наведено в табл. 2. Найактивнішою виявилась сполука **3 d**, для якої MG-MID  $GI_{50}$  становило 3,410. Натомість активність сполуки **3 e** та **3 j** була на порядок нижчою. Для них MG-MID  $GI_{50}$  становили 27,280 та 52,176 відповідно. Особливо слід відзначити чутливість ліній лейкемії CCRF-CEM, Раку ЦНС U251, Епітеліального раку кишківника HCT-116 та HCT-15, а також Меланоми LOX IMVI. Ці сполуки спричинювали пригнічення росту 50% клітин лінії в концентраціях нижче 0,01  $\mu$ M. Цитотоксичний ефект не спостерігали відносно більшості ліній злоякісних пухлин. Виняток лінії NCI-H460 (5.89 E-5) Недрібноклітинний рак легень, HCC-2998 7.10E-5 та KM12 5.66 E-5 Епітеліальний рак кишківника, UACC-62 9.85 E-5 Меланома, OVCAR-3 5.16 E-5 Рак яєчників у випадку сполуки **3 d**. Аналогічний ефект спостерігали для лінії SK-MEL-5 8.58E-6 меланоми у випадку сполуки **3 e**.

***In vitro* дослідження протипухлинної активності сполук 3 d, 3 e та 3 j на 60 лініях ракових клітин за градієнта концентрацій ( $10^{-4}$ – $10^{-8}$ M)**

Лінія клітин раку	Протипухлинна активність <i>in vitro</i> , $\mu$ M					
	3 d		3 e		3 j	
	GI <sub>50</sub>	TGI	GI <sub>50</sub>	TGI	GI <sub>50</sub>	TGI
1	2	3	4	5	6	7
<i>Лейкемія (Leucemia)</i>						
CCRF-CEM	< 0,01	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
HL-60 (TB)	0,630	82,5	> 100	> 100	> 100	> 100
K-562	0,0608	> 100	> 100	> 100	7,12	> 100
MOLT-4	0,721	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
RPMI-8226	2,50	> 100	43,0	> 100	> 100	> 100
SR	0,0851	> 100	17,1	> 100	4,14	> 100
<i>Недрібноклітинний рак легень (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>						
A549/ATCC	0,194	> 100	6,22	> 100	.	> 100
EKVX	1,25	59,6	3,57	> 100	.	> 100
HOP-62	10,2	> 100	15,8	> 100	11,6	> 100
HOP-92	7,81	45,8	3,84	> 100	3,94	> 100
NCI-H226	5,67	52,5	4,91	> 100	2,14	> 100
NCI-H23	1,26	> 100	3,51	> 100	> 100	> 100
NCI-H322M	.	> 100	9,69	> 100	> 100	> 100
NCI-H460	0,0628	11,8	3,17	> 100	4,47	> 100
NCI-H522	0,585	52,4	5,33	> 100	6,28	> 100
<i>Рак ЦНС (CNS Cancer)</i>						
SF-268	0,208	79,1	> 100	> 100	8,41	> 100
SF-295	0,0684	12,6	2,30	–	4,87	> 100
SF-539	11,1	47,2	2,61	–	> 100	> 100
SNB-19	0,362	> 100	–	–	> 100	> 100
SNB-75	10,7	> 100	2,33	> 100	4,83	> 100
U251	< 0,01	52,6	–	> 100	4,22	> 100
<i>Епітеліальний рак кишківника (Colon cancer)</i>						
COLO 205	0,472	47,8	2,63	7,08	> 100	> 100
HCC-2998	0,120	20,4	2,74	6,92	> 100	> 100
HCT-116	< 0,01	85,4	3,69	> 100	5,58	> 100
HCT-15	< 0,01	> 100	2,58	> 100	5,00	> 100
HT29	0,218	> 100	3,97	> 100	.	> 100
KM12	0,211	17,8	4,74	> 100	.	> 100
SW-620	0,469	65,6	6,79	> 100	.	> 100
<i>Меланома (Melanoma)</i>						
LOX IMVI	< 0,01	> 100	5,77	> 100	4,11	> 100
MALME-3M	3,33	54,3	2,09	5,88	> 100	> 100
M14	10,3	> 100	2,77	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-435	0,307	41,1	3,95	> 100	.	> 100
SK-MEL-2	11,8	34,6	2,94	.	47,8	> 100
SK-MEL-28	8,46	> 100	5,66	> 100	> 100	> 100
SK-MEL-5	0,0741	19,3	1,71	3,84	3,37	> 100
UACC-257	3,95	56,9	4,05	> 100	> 100	> 100
UACC-62	1,06	27,1	3,54	> 100	> 100	> 100
<i>Рак яєчників (Ovarian Cancer)</i>						
IGROV1	0,764	> 100	9,80	> 100	> 100	> 100
OVCAR-3	1,13	19,7	> 100	> 100	8,13	> 100
OVCAR-4	5,20	> 100	5,55	> 100	–	–
OVCAR-5	21,0	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

Лінія клітин раку	Протипухлинна активність <i>in vitro</i> , $\mu\text{M}$					
	3 d		3 e		3 j	
	$\text{GI}_{50}$	TGI	$\text{GI}_{50}$	TGI	$\text{GI}_{50}$	TGI
1	2	3	4	5	6	7
OVCAR-8	0,218	> 100	> 100	> 100	5,27	> 100
NCI/ADR-RES	2,03	> 100	> 100	> 100	.	> 100
SK-OV-3	10,7	> 100	4,62	> 100	5,46	> 100
<i>Рак простати (Prostate Cancer)</i>						
PC-3	0,151	> 100	5,41	> 100	4,92	> 100
DU-145	0,507	63,6	6,40	> 100	> 100	> 100
<i>Рак нирок (Renal Cancer)</i>						
786-0	2,78	> 100	> 100	> 100	3,93	> 100
A498	11,4	44,65	3,54	> 100	> 100	> 100
ACHN	0,487	> 100	4,42	> 100	2,72	.
CAKI-1	0,0251	12,5	6,32	> 100	> 100	> 100
RXF 393	4,95	34,7	70,5	> 100	3,79	> 100
SN12C	3,14	> 100	6,77	> 100	> 100	> 100
TK-10	18,9	> 100	7,56	> 100	2,60	.
UO-31	0,608	34,0	5,89	> 100	.	> 100
<i>Рак молочної залози (Breast Cancer)</i>						
MCF7	0,237	> 100	5,82	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-231/ ATCC	12,2	83,5	> 100	> 100	> 100	> 100
HS 578T	10,2	62,3	> 100	> 100	6,55	> 100
BT-549	11,3	64,9	3,17	> 100	> 100	> 100
T-47D	4,33	> 100	7,30	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-468	2,79	35,6	4,43	> 100	3,51	> 100

Для об'єктивної інтерпретації даних дослідження протипухлинної активності розраховано також індекс селективності (SI) ефекту сполук на рівні ефективного інгібування, що являє собою відношення середнього значення показника активності  $\text{MID GI}_{50}$  для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Величину індексу селективності в межах 3–6 трактують як помірну селективність, значення  $\text{SI} > 6$  свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту [20]. Параметри активності досліджуваних сполук наведено в табл. 3. У випадку сполуки **3 d** високу селективність спостерігали щодо лейкемії  $\text{SI} = 50,15$ , епітеліального раку кишківника  $\text{SI} = 15,787$  та раку простати  $\text{SI} = 10,36$ . Натомість сполука **3 e** селективно діяла на лінії епітеліальний раку кишківника  $\text{SI} = 7,036$  та меланоми  $\text{SI} = 7,559$ . Сполука **3 j** не виявила жодної селективності.

Т а б л и ц я 3

**Селективність дії сполук 3 d, 3 e та 3 j на окремі види ракових захворювань на рівні  $\text{GI}_{50}$**

Сполука	Параметр	Вид раку								
		Л	НКРЛ	ЕПК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ
3 d	$\text{GI}_{50}$	0,668	3,379	0,216	3,741	4,366	5,863	5,286	0,329	6,843
	SI	50,15	1,009	15,787	0,912	0,781	0,582	0,645	10,36	0,498
3 e	$\text{GI}_{50}$	76,683	6,227	3,877	26,810	3,609	59,996	25,625	5,905	36,787
	SI	0,356	4,381	7,036	1,018	7,559	0,455	1,065	4,620	0,742
3 j	$\text{GI}_{50}$	68,543	32,633	52,645	37,055	69,410	43,772	44,720	52,460	68,343
	SI	0,7612	1,599	0,991	1,408	0,752	1,192	1,167	0,995	0,763

П р и м і т к а: Л – лейкемія; НКРЛ – недрібноклітинний рак легень; ЕПК – епітеліальний рак кишківника; РЦНС – рак ЦНС; М – меланома; РЯ – рак яєчників; РН – рак нирки; РП – рак простати; РМЗ – рак молочної залози.



Наступний етап дослідження протипухлинної активності полягав у порівнянні результатів сполук **3 d**, **3 e** та **3 j** із відомими лікарськими засобами – 5-Фторурацилом (5-FU), Цисплатином, а також природньою речовиною протипухлинної дії – Куркуміном [20]. Як можна побачити у табл. 4, протипухлинна активність сполуки **3 d** на рівні GI значно вища за 5-FU і співмірна з цисплатином та куркуміном. У той самий час активність сполук **3 e** та **3 j** була співмірна з 5-фторурацилом і значно нижча за активність цисплатину та куркуміну.

Т а б л и ц я 4

**Порівняння протипухлинної дії сполук 3 d, 3 e та 3 j із 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном**

Сполука	Вид раку									
	Л	НКРЛ	ЕПК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ	MG-MID
3 d	0,668	3,379	0,216	3,741	4,366	5,863	5,286	0,329	6,843	3,410
3 e	76,683	6,227	3,877	26,810	3,609	59,996	25,625	5,905	36,787	27,280
3 j	68,543	32,633	52,645	37,055	69,410	43,772	44,720	52,460	68,343	52,176
5-FU	15,1	> 100	8,4	72,1	70,6	61,4	45,6	22,7	76,4	52,5
Цисплатин	6,3	9,4	21,0	4,7	8,5	6,3	10,2	5,6	13,3	9,48
Куркумін	3,7	9,2	4,7	5,8	7,1	8,9	10,2	11,2	5,9	7,41

Примітка: Л – лейкемія; НКРЛ – недрібноклітинний рак легень; ЕПК – епітеліальний рак кишківника; РЦНС – рак ЦНС; М – меланома; РЯ – рак яєчників; РН – рак нирки; РП – рак простати; РМЗ – рак молочної залози.

Таким чином, досліджувані 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі проявляють виразну вибірккову протипухлинну активність, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протипухлинних агентів.

### Висновки

1. В результаті взаємодії 5-арилфуран-2-карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами в середовищі оксохлориду фосфору отримано серію нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.

2. Склад і будову отриманих сполук підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопією.

3. У процесі вивчення протипухлинної активності виділено 3 високоактивні сполуки з вираженим протипухлинним ефектом, які за показниками активності наближаються до або перевищують відомі лікарські засоби 5-Фторурацил (5-FU) та Цисплатин, а також речовину протипухлинної дії – Куркумін.

### Список використаної літератури

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2021. – V. 71, N 3 – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. *Schirrmacher V.* From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) // *Inter. J. Oncol.* – 2019. – V. 54, N 2 – P. 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
3. *Kerru N., Gummidi L., Maddila S. et al.* A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications // *Molecules.* – 2020. – V. 25, N 8 – P. 1909–1951. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
4. *Лелюх М. І.* Біологічна активність гетероциклічних систем на основі функціонально заміщених 1,3,4-тіа(окса)діазолів (огляд) // *Фармац. журн.* – 2019. – Т. 74, № 6. – С. 43–53. <https://doi.org/10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.05>
5. *Kumar D., Kumar J.* A Comprehensive Review of N-Heterocycles as Cytotoxic Agents // *Current Med. Chem.* – 2016. – V. 23, N 38. – P. 4338–4394. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160809093930>

6. *Asif M.* A Mini Review: Biological Significances of Nitrogen Hetero Atom Containing Heterocyclic Compounds // *Inter. J. Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 2, N 3. – P. 146–152. <https://doi.org/10.11648/j.ijbc.20170203.20>
7. *Khattab T., Rehan M.* A review on synthesis of nitrogen-containing heterocyclic dyes for textile fibers – Part 2: Fused heterocycles // *Egyptian J. Chem.* – 2018. – V. 61, N 6. – P. 989–1018. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2018.4131.1363>
8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4] Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and Its Pharmacological Screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
9. *Ibrahim D.* Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, N 7. – P. 2776–2781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.01.003>
10. *Kamel M., Megally Abdo N.* Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 75–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>
11. *Rostom S., Badr M., Razik H. et al.* Structure-based development of novel triazoles and related thiazolotriazoles as anticancer agents and Cdc25A/B phosphatase inhibitors. Synthesis, in-vitro biological evaluation, molecular docking and in-silico ADME-T studies // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 139. – P. 263–279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.053>
12. *Kumar G., Prasad Y., Mallikarjuna B. et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and Mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, N 11. – P. 5120–5129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.023>
13. *Cui P., Li X., Zhu M. et al.* Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo- thiadiazole as SecA inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 159–165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.053>
14. *Jubie S., Ramesh P., Dhanabal P. et al.* Synthesis, antidepressant and antimicrobial activities of some novel stearic acid analogues // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 54. – P. 931–935. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.025>
15. *Deng X., Dong Z., Song M. et al.* Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivatives // *Archiv der Pharmazie.* – 2012. – V. 345, N 7. – P. 565–573. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201100326>
16. *Bonafoux D., Nanthakumar S., Bandarage U. et al.* Fragment-Based Discovery of Dual JC Virus and BK Virus Helicase Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, N 15. – P. 7138–7151. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00486>
17. *Khan I., Ibrar A., Zaib S. et al.* Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 21. – P. 6163–6173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.026>
18. *Ram S., Celik G., Khloya P. et al.* Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 6. – P. 1873–1882. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055>
19. *Yuan H., Liu Q., Zhang L. et al.* Discovery, optimization and biological evaluation for novel c-Met kinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 491–502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.073>
20. Developmental Therapeutics Program. Available online: <http://dtp.nci.nih.gov>

## References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: A Cancer J. Clin.* – 2021. – V. 71, N 3 – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. *Schirrmacher V.* From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) // *Inter. J. Oncol.* – 2019. – V. 54, N 2 – P. 407–419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
3. *Kerru N., Gummidi L., Maddila S. et al.* A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications // *Molecules.* – 2020. – V. 25, N 8 – P. 1909–1951. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
4. *Leliukh M. I.* Bioloichna aktyvnist heterotsyklichnykh system na osnovi funktsionalno zamishchenykh 1,3,4-tia(oks)diazoliv (ohliad) // *Farmats. zhurn.* – 2019. – T. 74, № 6. – C. 43–53. <https://doi.org/10.32352/10.32352/0367-3057.6.19.05>
5. *Kumar D., Kumar J.* A Comprehensive Review of N-Heterocycles as Cytotoxic Agents // *Current Med. Chem.* – 2016. – V. 23, N 38. – P. 4338–4394. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160809093930>
6. *Asif M.* A Mini Review: Biological Significances of Nitrogen Hetero Atom Containing Heterocyclic Compounds // *Inter. J. Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 2, N 3. – P. 146–152. <https://doi.org/10.11648/j.ijbc.20170203.20>

7. *Khattab T., Rehan M.* A review on synthesis of nitrogen-containing heterocyclic dyes for textile fibers – Part 2: Fused heterocycles // *Egyptian J. Chem.* – 2018. – V. 61, N 6. – P. 989–1018. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2018.4131.1363>

8. *Sonawane R., Mohite S.* Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole and Its Pharmacological Screening // *Asian J. Res. Chem.* – 2021. – V. 14, N 3. – P. 217–220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>

9. *Ibrahim D.* Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44, N 7. – P. 2776–2781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.01.003>

10. *Kamel M., Megally Abdo N.* Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 75–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>

11. *Rostom S., Badr M., Razik H. et al.* Structure-based development of novel triazoles and related thiazolotriazoles as anticancer agents and Cdc25A/B phosphatase inhibitors. Synthesis, in-vitro biological evaluation, molecular docking and in-silico ADME-T studies // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 139. – P. 263–279. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.053>

12. *Kumar G., Prasad Y., Mallikarjuna B. et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and Mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45, N 11. – P. 5120–5129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.023>

13. *Cui P., Li X., Zhu M. et al.* Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo- thiadiazole as SecA inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 159–165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.12.053>

14. *Jubie S., Ramesh P., Dhanabal P. et al.* Synthesis, antidepressant and antimicrobial activities of some novel stearic acid analogues // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 54. – P. 931–935. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.025>

15. *Deng X., Dong Z., Song M. et al.* Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivatives // *Archiv der Pharmazie.* – 2012. – V. 345, N 7. – P. 565–573. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201100326>

16. *Bonafoux D., Nanthakumar S., Bandarage U. et al.* Fragment-Based Discovery of Dual JC Virus and BK Virus Helicase Inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59, N 15. – P. 7138–7151. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00486>

17. *Khan L., Ibrar A., Zaib S. et al.* Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 21. – P. 6163–6173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.026>

18. *Ram S., Celik G., Khloya P. et al.* Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22, N 6. – P. 1873–1882. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055>

19. *Yuan H., Liu Q., Zhang L. et al.* Discovery, optimization and biological evaluation for novel c-Met kinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 491–502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.073>

20. Developmental Therapeutics Program. Available online: <http://dtp.nci.nih.gov>

Надійшла до редакції 5 серпня 2021 р.

Прийнято до друку 28 серпня 2021 р.

І. І. Мирко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Ю. І. Горак <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),

Т. І. Чабан <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

І. В. Драпак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

В. С. Магійчук <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ НОВИХ 3-*R*-6-(5-АРИЛФУРАН-2-ІЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*B*][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ

**Ключові слова:** органічний синтез, 3-*R*-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі, протипухлинна активність

А Н О Т А Ц І Я

Одним із перспективних методів створення протипухлинних препаратів є скринінг потенційних протипухлинних агентів серед синтезованих сполук. Аналоги гетероциклів на основі нітрогену є надзвичайно важливим класом органічних речовин, які широко використовують у медичній хімії. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі є одними з маловивчених і важкодоступних представників цього класу сполук.

Метою нашої роботи став синтез деяких нових похідних 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, а також дослідження їхньої протипухлинної активності.

Об'єктами дослідження були 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Склад і будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії. Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчено в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program).

Здійснено синтез 11 похідних 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Зазначені речовини одержано шляхом взаємодії 5-арилфуран-2-карбонових кислот із 5-заміщеними 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолами. Первинний скринінг дав змогу виділити окремі 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли, які виявили виразну вибіркову протипухлинну активність. Найактивнішими серед тестованих сполук виявилися **3 d**, **3 e** та **3 j**, які було досліджено додатково під час вторинного скринінгу. Результати цих досліджень підтверджують високу протипухлинну активність зазначених сполук.

Запропоновані підходи і розроблені протоколи синтезу дали змогу одержати серію нових 3-R-6-(5-арилфуран-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів. Результати досліджень протипухлинної активності синтезованих сполук дали змогу виділити 3 високоактивні сполуки з високою протипухлинною активністю, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протипухлинних агентів.

И. И. Мирко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),

Ю. И. Горак <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),

Т. И. Чабан <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),

И. В. Драпак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),

В. С. Матийчук <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup> Львовский национальный университет имени Ивана Франко

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ НОВЫХ 3-R-6-(5-АРИЛФУРАН-2-ИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*B*][1,3,4] ТИАДИАЗОЛОВ

**Ключевые слова:** органический синтез, 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло [3,4-*b*][1,3,4] тиадиазола, противоопухолевая активность

А Н Н О Т А Ц І Я

Одним из перспективных методов создания противоопухолевых препаратов является скрининг потенциальных противоопухолевых агентов среди синтезированных соединений. Аналоги гетероциклов на основе азота являются чрезвычайно важным классом органических веществ, которые широко используют в медицинской химии. [1,2,4]Триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола остаются одними из малоизученных и труднодоступных представителей этого класса соединений.

Целью нашей работы стал синтез некоторых новых производных 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов, а также исследование их противоопухолевой активности.

Объектами исследования были 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола. Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Противоопухолевая активность синтезированных соединений изучена в рамках международной научной программы Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program).

Осуществлен синтез 11 производных 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Указанные вещества получены путем взаимодействия 5-арилфуран-2-карбоновых кислот с 5-замещенными 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазоло-3-тіолами. Первоначальный скрининг позволил выделить отдельные 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазола, которые проявили высокую выборочную противоопухолевую активность. Наиболее активными среди тестируемых соединений оказались **3 d**, **3 e** и **3 j**, которые были исследованы дополнительно во время вторичного скрининга. Результаты этих исследований подтверждают высокую противоопухолевую активность указанных соединений.

Предложенные подходы и разработанные протоколы синтеза позволили получить серию новых 3-R-6-(5-арилфуран-2-ил[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Результаты исследований противоопухолевой активности синтезированных соединений позволили выделить 3 высокоактивных соединения с высокой противоопухолевой активностью, что дает основания считать указанную конденсированную систему перспективным молекулярным каркасом для дизайна потенциальных противоопухолевых агентов.

I. I. Myrko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>),  
Yu. I. Horak <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-3195-2325>),  
T. I. Chaban <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>),  
I. V. Drapak <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>),  
V. S. Matiychuk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> Ivan Franko National University of Lviv

## SYNTHESIS AND ANTITUMOR PROPERTIES OF SOME NEW 3-R-6-(5-ARYLFURAN-2-YL-[1,2,4]TRIAZOLO[3,4-B])[1,3,4]THIADIAZOLES

**Key words:** organic synthesis, 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazole, antitumor activity

### ABSTRACT

One of the promising methods of creating antitumor drugs is the screening of potential antitumor agents among synthesized compounds. Nitrogen-based heterocycle analogues are an extremely important class of organic substances that are widely used in medical chemistry. [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazoles are among the little-studied and hard-to-reach members of this class of compounds.

The aim of our work was to synthesize some new 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4] thiadiazoles, as well as the study of their antitumor activity.

The objects of study were 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles. The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by the data of elemental analysis and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The antitumor activity of the synthesized compounds was studied in the framework of the international scientific program of the National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) DTP NCI (Developmental Therapeutic Program).

The synthesis of 11 derivatives of 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles was carried out. These substances are obtained by the interaction of 5-arylfuran-2-carboxylic acids with 5-substituted 4-amino-4H-1,2,4-triazolo-3-thiols. Primary screening revealed individual 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles, which showed pronounced selective antitumor activity. The most active among the tested compounds were **3 d**, **3 e** and **3 j**, which were further investigated during secondary screening. The results of these studies confirm the high antitumor activity of these compounds.

The proposed approaches and the developed synthesis protocols made it possible to obtain a series of new 3-R-6-(5-arylfuran-2-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*])[1,3,4]thiadiazoles. The results of studies of the antitumor activity of the synthesized compounds made it possible to single out 3 highly active compounds with high antitumor activity, which gives reason to consider this condensed system as a promising molecular framework for the design of potential antitumor agents.

*Електронні адреси для листування з авторами: [iryuaoliinyk@gmail.com](mailto:iryuaoliinyk@gmail.com),  
[chabantaras@ukr.net](mailto:chabantaras@ukr.net), [iradrapak@ukr.net](mailto:iradrapak@ukr.net)  
(Мирко І. І., Чабан Т. І., Драпак І. В.)*