

30. Marchenko A.P. Direct synthesis of N-phosphanyl-heterocyclic carbenes / A.P. Marchenko, H.N. Koidan, I.I. Pervak, A.N. Huryeva, E.V. Zarudnitskii, A.A. Tolmachev, A.N. Kostyuk // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 494–496.
31. Meiries S. [Pd(IPr\*OMe)(acac)Cl]: Tuning the N-Heterocyclic Carbene in Catalytic C–N Bond Formation / S. Meiries, K. Speck, D.B. Cordes, A.M.Z. Slawin, S.P. Nolan // *Organometallics.* – 2013. – Vol. 32, No 1. – P. 330–339.
32. Saberov V. Sh. Exceptionally efficient catalytic hydrodechlorination of persistent organic pollutants: application of new sterically shielded palladium carbene complexes / V. Sh. Saberov, D.A. Evans, N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, T.M. Pekhtereva, A.F. Popov, O.P. Shvaika // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 43. – P. 18117–18122.
33. Enders D. Preparation, structure and reactivity of 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a new stable carbene / D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J.H. Teles, J.P. Melder, K. Ebel, S. Brode // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1995. – Vol. 34, № 9. – P. 1021–1023.
34. Короткіх М.І. Нові підходи до синтезу стабільних гетероароматичних карбенів / М.І. Короткіх, Г.Ф. Рясенко, О.П. Швайка // *Доп. НАН України.* – 2000. – № 2. – С. 135–140.
35. Stable Carbenes. Synthesis and Properties of Benzimidazol-2-ylidenes / N.I. Korotkikh, G.F. Raenko, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika, A.H. Cowley, J.N. Jones // *Rus. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 42, № 12. – P. 1822–1833.
36. Synthesis of 1,2,4-Triazol-5-ylidenes and Their Interaction with Acetonitrile and Chalcogens / N.I. Korotkikh, G.F. Rayenko, O.P. Shvaika, T.M. Pekhtereva, A.H. Cowley, J.N. Jones, C.L.B. Macdonald // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, № 14. – P. 5762–5765.
37. Tandem transformations of 1,2,4-triazol-5-ylidenes into 5-amidino-1,2,4-triazoles / N.I. Korotkikh, N.V. Glinyanaya, A.H. Cowley, J.A. Moore, A.V. Knishevitsky, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika // *ARKIVOC.* – 2007. – № 16. – P. 156–172.
38. Reaction of 1-*tert*-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a malonic ester / N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, J.A. Moore, N.V. Glinyanaya, I.S. Panov, G.F. Rayenko, T.M. Pekhtereva, O.P. Shvaika // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – № 1. – P. 195–199.
39. Synthesis of sterically shielded stable carbenes of the 1,2,4-triazole series and their corresponding palladium complexes: efficient catalysts for chloroarene hydrodechlorination / N.V. Glinyanaya, V.Sh. Saberov, N.I. Korotkikh, A.H. Cowley, R.R. Butorac, D.A. Evans, T.M. Pekhtereva, A.F. Popov, O.P. Shvaika // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43, № 43. – P. 16227–16237.
40. Порівняльна оцінка стабілізації кон'югованих і ароматичних сполук за ентальпіями ізодезмічних реакцій / М.І. Короткіх, А.В. Кисельов, Г.Ф. Рясенко, Й.О. Опейда, О.П. Швайка // *Праці наук. тов. ім. Т.Г. Шевченка, Сер. Хемія.* – 2008. – Т. 21. – С. 7 – 63.
41. Danopoulos A.A. Janus-type<sup>o</sup> organopotassium chemistry observed in deprotonation of mesoionic imidazolium aminides and amino N-heterocyclic carbenes: coordination and organometallic polymers / A.A. Danopoulos, P. Braunstein // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 3055–3057.

*Поступило до редакції 30.08.2016 р.*

**М. В. Качаєва, С. Г. Пільо, С. В. Попільніченко,  
В. М. Прокопенко, В. С. Броварець**

**Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ**

**УДК: 547.787.1**

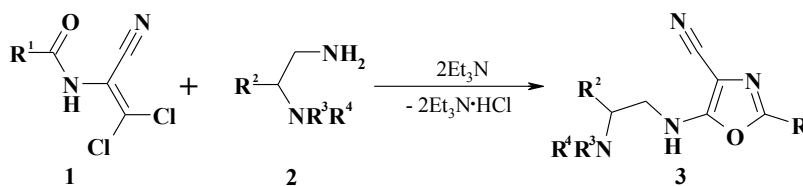
## **СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛІВ**

Розвиток хімії функціональних похідних 1,3-оксазолу зумовлений успішним пошуком серед них похідних біоактивних препаратів. Зокрема, в останні роки опубліковано ряд робіт, присвячених біологічній активності похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, які виявилися ефективними інгібіторами піруваткінази [1], протеїнкінази СК2 [2], аміноглікозидмодифікуючих ферментів [3], моноаміноксидази [4], ліпоксигенази [5, 6], РНР(2) [7], а також проявили протипухлинну [8, 9] та антимікробну [10] активність.

Відомо також, що фармакологічна дія синтетичних лікарських препаратів значною мірою визначається структурою фармакофорних фрагментів, що входять до їх складу. Враховуючи високу біологічну активність 2-аміноетиламінів, поєднану з гетероциклічними фрагментами, такими як піридо[2,3-*d*]піридазин-5(6*H*)-он [11], 1,3,5-триазин [12] та тієно[2,3-*d*]піримідин [13], перспективним є синтез інших гетероциклів, зокрема похідних 1,3-оксазолу, які містять залишки таких амінів.

Для одержання сполук **3** нами використана реакція дихлороакрилонітрилів **1** з 2-аміноетиламінами **2**, яка описана раніше для іншого типу амінів [14]. Нами встановлено, що така взаємодія відбувається при кімнатній температурі у сухому тетрагідрофурані при змішуванні

еквімолярних кількостей реагентів **1** та **2** у присутності двох еквівалентів триетиламіну. При цьому виходи оксазолів **3** становлять 65-88%.



Склад та будова заміщених 2-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів **3** надійно підтверджені результатами елементного аналізу (табл. 1), спектрами ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  та хромато-мас-спектрами (табл. 2). ІЧ спектри їх характеризуються смугами поглинання груп CN ( $2202\text{--}2215\text{ см}^{-1}$ ) та NH ( $3176\text{--}3312\text{ см}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  поряд з сигналами замісників  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{NR}^3\text{R}^4$  присутні характерні сигнали угруповання  $\text{CHCH}_2\text{NH}$  при  $\delta\ 3.33\text{--}4.10$  м.ч. та  $\delta\ 7.68\text{--}8.47$  м.ч. Молекулярні піки йонів в хромато-мас-спектрах відповідають розрахунковим.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали у рамках міжнародної наукової програми у Національному інституті раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) на 60 лініях ракових клітин – лейкемії (лінії CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), меланоми (лінії LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку легень (лінії A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), товстої кишки (лінії COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), мозку (лінії SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), яєчників (лінії IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), нирок (лінії 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (лінії PC-3, DU-145) і грудей (лінії MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Дослідження проводились *in vitro* при дії речовини в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}\text{ M}$ , в результаті яких визначали відсоток росту (GI) клітин ліній раку порівняно з контролем (контроль – 100%) [15-18].

Результати скринінгу показали, що заміщенні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрили **3** не проявили вираженої протиракової активності (табл. 3), проте результати проведення скринінгових досліджень дали змогу встановити деякі закономірності зв'язку «структура – дія».

Було виявлено загальну помірну активність до лінії раку мозку SNB-75 16-ти із 28 сполук (сполуки **3.1**, **3.3**, **3.4**, **3.5**, **3.7**, **3.8**, **3.9**, **3.15**, **3.17**, **3.18**, **3.19**, **3.20**, **3.21**, **3.22**, **3.25**, **3.26** з  $\text{GI} < 90\%$ ). Ступінь пригнічення росту ракових клітин (GI) в них коливається в межах  $67.21\text{--}87.62\%$ . Ця вибірка дає можливість порівняти, яким чином замісники  $\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  впливають на активність.

*Залежність активності від залишку –  $\text{NR}^3\text{R}^4$ .* Отримані результати дозволяють розмістити залишки амінів за зменшенням активності у наступному ряду: диметиламін > піролідін > морфолін  $\approx$  піперидин.

*Залежність активності від природи замісника в положенні 2 оксазольного циклу –  $\text{R}^1$ .* Вищу активність проявляють сполуки з алкільними замісниками (вони більш активні, ніж речовини з ароматичними замісниками), вплив яких можна розмістити в наступному ряду:  $\text{Et} \approx i\text{-Pr} > t\text{-Bu} \approx \text{Me} > i\text{-Bu}$ .

*Залежність активності від природи замісника –  $\text{R}^2$ .* Кращу активність проявили сполуки, що містять 2-метоксиарильний та фурильний фрагменти.

Загальна помірна активність відмічена і до лінії раку нирок UO-31 17-ти із 28 сполук (сполуки **3.2**, **3.4**, **3.5**, **3.6**, **3.8**, **3.14**, **3.15**, **3.16**, **3.17**, **3.18**, **3.19**, **3.20**, **3.21**, **3.22**, **3.23**, **3.25**, **3.26** з  $\text{GI} < 90\%$ ). Ступінь пригнічення росту ракових клітин (GI) в них коливається в межах  $77.25\text{--}88.92\%$ .

*Залежність активності від залишку –  $\text{NR}^3\text{R}^4$ .* Отримані результати дозволяють розмістити залишки амінів за зменшенням активності у наступному ряду: диметиламін  $\approx$  піролідін > морфолін  $\approx$  піперидин.

*Залежність активності від природи замісника в положенні 2 оксазольного циклу –  $\text{R}^1$ .* Не відмічено вираженої залежності активності від природи замісника у ряду Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, фуран. Наявність *i*-Bu замісника значно зменшує протипухлинну активність речовин (сполука **3.24**).

*Залежність активності від природи замісника –  $\text{R}^2$ .* Кращу активність проявили сполуки, що містять 2-метокси- та 4-метоксиарильні групи або фурильні та тієнільні замісники.

Заслугує на увагу і специфічна дія окремих сполук.

Таблиця 1

## Виходи, константи та дані елементного аналізу 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 3.1-3.28

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	Вихід, %	Т.пл., °C	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
						С	Н	Н		С	Н	Н
3.1	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	72	128-129	67.52	7.08	19.63	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	67.58	7.09	19.70
3.2	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	80	91-93	63.99	6.75	18.44	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	63.98	6.71	18.65
3.3	Me	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	76	102-104	65.17	7.38	22.30	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O	65.15	7.40	22.35
3.4	Me	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	86	119-120	63.99	6.71	18.60	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	63.98	6.71	18.65
3.5	Me	фур-2-ил	Me <sub>2</sub> N	79	95-97	60.00	6.21	21.47	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	59.99	6.20	21.52
3.6	Me	тієн-2-іл	Me <sub>2</sub> N	78	93-95	56.52	5.85	20.21	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	56.50	5.84	20.27
3.7	Me	фур-2-ил	піролідин-1-іл	75	105-107	62.91	6.34	19.50	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	62.92	6.34	19.57
3.8	Me	тієн-2-іл	піролідин-1-іл	76	106-107	59.56	6.00	18.49	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS	59.58	6.00	18.53
3.9	Me	Ph	піперидин-1-іл	88	95-97	69.66	7.12	18.00	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O	69.65	7.14	18.05
3.10	Me	фур-2-ил	піперидин-1-іл	82	92-94	63.99	6.73	18.61	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	63.98	6.71	18.65
3.11	Me	тієн-2-іл	піперидин-1-іл	78	81-83	60.75	6.38	17.44	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	60.73	6.37	17.71
3.12	Me	Ph	морфолін-1-іл	75	102-104	65.37	6.47	17.81	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	65.37	6.45	17.94
3.13	Me	фур-2-ил	морфолін-1-іл	86	127-128	59.61	6.03	18.59	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	59.59	6.00	18.53
3.14	Me	тієн-2-іл	морфолін-1-іл	81	128-130	56.54	5.75	17.56	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	56.59	5.70	17.60
3.15	Et	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	78	80-82	64.97	7.06	17.79	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	64.95	7.05	17.82
3.16	Et	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	78	87-89	60.30	6.00	17.51	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O	60.28	6.01	17.57
3.17	<i>i</i> -Pr	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me <sub>2</sub> N	77	91-92	65.85	7.36	17.00	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	65.83	7.37	17.06
3.18	<i>i</i> -Pr	фур-2-ил	Me <sub>2</sub> N	69	67-69	62.50	6.97	19.49	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	62.48	6.99	19.43
3.19	<i>i</i> -Pr	тієн-2-іл	Me <sub>2</sub> N	65	69-71	59.19	6.62	18.45	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	59.18	6.62	18.40
3.20	<i>t</i> -Bu	Ph	Me <sub>2</sub> N	85	109-110	69.23	7.75	17.97	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	69.20	7.74	17.93
3.21	<i>t</i> -Bu	фур-2-ил	Me <sub>2</sub> N	77	79-81	63.58	7.32	18.49	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	63.56	7.33	18.53
3.22	<i>t</i> -Bu	тієн-2-іл	Me <sub>2</sub> N	76	82-84	60.36	6.94	17.50	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	60.35	6.96	17.59
3.23	<i>t</i> -Bu	фур-2-ил	піролідин-1-іл	73	109-111	65.80	7.40	17.02	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	65.83	7.37	17.06
3.24	<i>i</i> -Bu	Ph	Me <sub>2</sub> N	65	62-64	69.25	7.78	17.86	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O	69.20	7.74	17.93
3.25	Ph	фур-2-ил	Me <sub>2</sub> N	80	130-131	67.12	5.73	17.21	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	67.07	5.63	17.38
3.26	фур-2-ил	фур-2-ил	Me <sub>2</sub> N	75	98-100	61.64	5.23	17.69	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	61.53	5.16	17.94
3.27	фур-2-ил	тієн-2-іл	Me <sub>2</sub> N	83	94-96	58.54	4.95	16.97	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	58.52	4.91	17.06
3.28	тієн-2-іл	фур-2-ил	Me <sub>2</sub> N	88	135-137	58.48	4.86	16.93	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	58.52	4.91	17.06

Таблиця 2

## Спектральні данні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 3.1-3.28

№	ІЧ спектр (KBr), $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), $\delta$ , м.ч.	Мас-спектр [M+1], m/z
1	2	3	4
3.1	1062, 1186, 1453, 1604, 1649, 2202 (CN), 3176 (NH)	2.10 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.19 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.30 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.38-3.77 м (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 7.10 с (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.69 т (1H, NH)	285
3.2	1184, 1236, 1251, 1512, 1608, 1650, 2204 (CN), 3270 (NH)	2.10 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.39-3.72 м (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 3.75 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.86 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.11 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.68 т (1H, NH)	301
3.3	1069, 1353, 1523, 1608, 1671, 2210 (CN), 3275 (NH)	2.03 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.19 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.87 с (3H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.33-3.75 м (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 6.69 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.02 д (2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.82 т (1H, NH)	314
3.4	1028, 1180, 1458, 1490, 1607, 1650, 2208 (CN), 3181 (NH)	2.12 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.17 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.39-3.57 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.75 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.08 т (1H, CH), 6.86–7.25 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.71 т (1H, NH)	301
3.5	1099, 1427, 1607, 1673, 2212 (CN), 3267 (NH)	2.17 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.42-3.67 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.99 т (1H, CH), 6.94–7.40 м (3H, фуран), 7.88 т (1H, NH)	261
3.6	1040, 1069, 1607, 1672, 2212 (CN), 3267 (NH)	2.17 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.42-3.72 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.99 т (1H, CH), 6.94–7.38 м (3H, тіофен), 7.86 т (1H, NH)	277
3.7	1145, 1194, 1251, 1604, 1643, 2207 (CN), 3230 (NH)	1.63 с (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 2.21 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.49 с (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3.48-3.65 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.83 т (1H, CH), 6.23–7.52 м (3H, фуран), 7.85 т (1H, NH)	287
3.8	1191, 1602, 1642, 2207 (CN), 3237 (NH)	1.68 с (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 2.18 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.53 с (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3.38-3.72 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.87 т (1H, CH), 6.95–7.38 м (3H, тіофен), 7.86 т (1H, NH)	303
3.9	1116, 1204, 1606, 1670, 2209 (CN), 3286 (NH)	1.19-1.52 м (6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.21 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.22-2.57 м (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 3.40-3.81 м (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 7.18–7.33 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.62 т (1H, NH)	311
3.10	1099, 1148, 1187, 1604, 1644, 2206 (CN), 3292 (NH)	1.22-1.52 м (6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.19-2.55 м (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 3.40-3.71 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.79 т (1H, CH), 6.21–7.52 м (3H, фуран), 7.69 т (1H, NH)	301
3.11	1098, 1204, 1605, 1668, 2211 (CN), 3274 (NH)	1.25-1.57 м (6H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 2.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.25-2.55 м (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 3.40-3.75 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.01 т (1H, CH), 6.90–7.35 м (3H, тіофен), 7.72 т (1H, NH)	317
3.12	1099, 1143, 1607, 1667, 2211 (CN), 3270 (NH)	2.19 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.25-2.42 м (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 3.40-3.82 м (7H, CH, CH <sub>2</sub> , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 7.21–7.35 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.72 т (1H, NH)	313
3.13	1112, 1139, 1206, 1609, 1663, 2212 (CN), 3286 (NH)	2.24 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.24-2.55 м (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 3.40-3.75 м (6H, CH <sub>2</sub> , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 3.81 т (1H, CH), 6.27–7.54 м (3H, фуран), 7.76 т (1H, NH)	303
3.14	1112, 1137, 1608, 1663, 2210 (CN), 3312 (NH)	2.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.30-2.55 м (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 3.40-3.75 м (6H, CH <sub>2</sub> , N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O), 4.00 т (1H, CH), 6.90–7.41 м (3H, тіофен), 7.82 т (1H, NH)	319
3.15	1243, 1491, 1601, 1648, 2204 (CN), 3179 (NH)	1.17 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.12 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.52 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.35-3.65 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.75 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.09 т (1H, CH), 6.85–7.25 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.69 т (1H, NH)	315

1	2	3	4
3.16	1037, 1186, 1476, 1600, 1643, 2204 (CN), 3177 (NH)	1.15 т (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.19 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.50 к (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.38-3.78 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.10 т (1H, CH), 7.22–7.46 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.84 т (1H, NH)	320
3.17	1242, 1491, 1598, 1644, 2202 (CN), 3177 (NH)	1.18 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.12 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.77-2.83 м (1H, CH), 3.31-3.69 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.75 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 4.10 т (1H, CH), 6.85–7.26 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.70 т (1H, NH)	329
3.18	1018, 1060, 1595, 1650, 2202 (CN), 3190 (NH)	1.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.14 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.79-2.88 м (1H, CH), 3.48-3.65 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.81 т (1H, CH), 6.26–7.52 м (3H, фуран), 7.79 т (1H, NH)	289
3.19	1064, 1592, 1648, 2207 (CN), 3183 (NH)	1.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.23 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2.17 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.79-2.91 м (1H, CH), 3.41-3.75 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.98 т (1H, CH), 6.94–7.39 м (3H, тиофен), 7.86 т (1H, NH)	305
3.20	1070, 1452, 1475, 1501, 1590, 1648, 2207 (CN), 3244 (NH)	1.23 с (9H, CH <sub>3</sub> ), 2.13 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.39-3.78 м (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 7.20–7.33 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.74 т (1H, NH)	313
3.21	1031, 1117, 1453, 1477, 1582, 1638, 2215 (CN), 3228 (NH)	1.27 с (9H, 3CH <sub>3</sub> ), 2.14 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.45-3.67 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.81 т (1H, CH), 6.27 – 7.53м (3H, фуран), 7.82 т (1H, NH)	303
3.22	1094, 1153, 1456, 1591, 1649, 2206 (CN), 3184 (NH)	1.26 с (9H, 3CH <sub>3</sub> ), 2.17 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.42-3.85 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.97 т (1H, CH), 6.95–7.37м (3H, тиофен), 7.87 т (1H, NH)	319
3.23	1105, 1144, 1456, 1594, 1649, 2209 (CN), 3186 (NH)	1.25 с (9H, 3CH <sub>3</sub> ), 1.64 с (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 2.45 с (4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3.50-3.68 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.82 т (1H, CH), 6.21–7.55м (3H, фуран), 7.86 т (1H, NH)	329
3.24	1021, 1069, 1175, 1246, 1494, 1595, 1643, 2206 (CN), 3249 (NH)	0.91 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 0.94 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.87-2.03 м (1H, CH), 2.13 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.36 д (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.39-3.81 м (3H, CH, CH <sub>2</sub> ), 7.20–7.33 м (4H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.74 т (1H, NH)	313
3.25	1236, 1447, 1498, 1584, 1628, 2215 (CN), 3236 (NH)	2.21 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.55-3.85 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.03 т (1H, CH), 7.00–7.79 м (8H, фуран, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8.33 т (1H, NH)	323
3.26	1010, 1473, 1490, 1619, 1650, 2210 (CN), 3300 (NH)	2.15 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.56-3.80 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.86 т (1H, CH), 6.30–7.77 м (6H, фуран), 8.34 ш.с. (1H, NH)	313
3.27	1082, 1619, 1651, 2213 (CN), 3246 (NH)	2.19 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.52-3.83 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.03 т (1H, CH), 6.62–7.77 м (6H, фуран, тиофен), 8.38 ш.с. (1H, NH)	329
3.28	1232, 1593, 1633, 2213 (CN), 3238 (NH)	2.17 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.52-3.82 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 4.04 т (1H, CH), 7.03–7.72 м (6H, фуран, тиофен), 8.47 ш.с. (1H, NH)	329

Цитотоксичність 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 3.1-3.28 в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$ 

№	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутливі лінії клітин і мітотична активність (GI<90), %
1	2	3	4
3.1	93.84	56.48÷115.75	Лейкемія CCRF-CEM – 89.26, K-562 – 88.60, MOLT-4 – 83.82, RPMI-8226 – 74.76, SR – 76.51. Рак легенів NCI-H226 – 86.49, NCI-H23 – 89.43, NCI-H522 – 83.31. Рак товстої кишки HCT-116 – 86.17, HT29 – 67.58. Рак мозку - SNB-75 – 86.17. Рак нирок RXF 393 – 73.67. Рак простати PC-3 – 56.48. Рак грудей MDA-MB-231/ATCC – 89.63, MDA-MB-468 – 66.36.
3.2	100.76	83.50÷113.13	Рак нирок UO-31 – 83.50.
3.3	104.79	85.46÷123.30	Рак легенів HOP-92 – 86.85. Рак мозку SNB-75 – 85.46. Меланома UACC-257 – 89.39.
3.4	101.40	78.07÷127.30	Рак легенів EKVX – 89.25. Рак мозку SNB-75 – 83.32. Рак нирок A498 – 89.15, CAKI-1 – 87.37, UO-31 – 78.07. Рак грудей MDA-MB-321/ATCC – 88.08, T-47D – 89.61.
3.5	101.154	78.19÷122.21	Рак легенів NCI-H226 – 88.81. Рак товстої кишки KM12 – 78.19. Рак мозку - SNB-75 – 82.83. Рак нирок UO-31 – 87.44.
3.6	97.53	79.53÷116.81	Лейкемія HL-60(TB) – 86.90. Рак легенів HOP-92 – 79.53. Рак товстої кишки HCC-2998 – 85.48. Рак нирок UO-31 – 81.31. Рак простати DU-145 – 79.85.
3.7	101.46	78.47÷125.20	Рак мозку SNB-75 – 82.17. Рак нирок A498 – 78.47, CAKI-1 – 86.92, SN12C – 89.68. Рак грудей MCF7 – 86.37, MDA-MB-231/ATCC – 81.43, T-47D – 88.28.
3.8	100.92	86.74÷118.19	Рак легенів A549/ATCC – 87.68. Рак мозку - SNB-75 – 87.62. Рак нирок UO-31 – 80.61. Рак простати DU-145 – 86.74.
3.9	104.31	87.35÷124.47	Рак мозку - SNB-75 – 87.35.
3.10	103.82	85.70÷127.06	Рак легенів HOP-92 – 88.15. Рак нирок A498 – 85.70.
3.11	97.08	65.55÷118.11	Лейкемія CCRF-CEM – 89.49, K-562 – 81.30, RPMI-8226 – 77.33, SR – 76.76. Рак легенів NCI-H522 – 83.16. Рак товстої кишки HCT-116 – 85.12, HT29 – 71.46. Меланома UACC-62 – 87.31. Рак нирок RXF 393 – 87.09. Рак простати PC-3 – 65.55. Рак грудей MDA-MB-468 – 69.75.
3.12	100.19	86.29÷120.57	Рак легенів HOP-62 – 86.29. Меланома M14 – 89.68. Рак грудей BT-549 – 89.96.
3.13	106.30	91.26÷122.16	–
3.14	103.59	86.50÷121.78	Рак нирок UO-31 – 88.92. Рак простати DU-145 – 86.50.
3.15	101.23	67.21÷122.78	Рак мозку SNB-75 – 67.21. Рак нирок UO-31 – 85.83. Рак грудей MCF7 – 89.00, T-47D – 83.28.
3.16	102.69	86.96÷117.43	Рак легенів NCI-H522 – 89.50. Меланома UACC-257 – 89.15. Рак нирок UO-31 – 86.96.
3.17	100.07	73.56÷117.21	Рак легенів EKVX – 88.09, HOP-92 – 79.92, NCI-H226 – 89.47, NCI-H23 – 89.52. Рак мозку - SNB-75 – 73.56. Меланома LOX IMVI – 88.42. Рак нирок UO-31 – 86.53. Рак грудей MDA-MB-321/ATCC – 87.46.
3.18	98.07	75.27÷115.03	Лейкемія SR – 89.40. Рак мозку SNB-75 – 75.27. Меланома M14 – 89.33, SK-MEL-2 – 87.75. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 89.74. Рак нирок TK-10 – 89.85, UO-31 – 85.95. Рак грудей MDA-MB-321/ATCC – 86.61, BT-549 – 84.31.
3.19	97.70	79.26÷111.21	Рак легенів HOP-92 – 83.18, NCI-H23 – 89.61. Рак мозку SNB-75 – 81.52. Меланома LOX IMVI – 88.11. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 87.78. Рак нирок UO-31 – 79.26. Рак грудей HS 578T – 83.79.
3.20	104.06	85.07÷116.36	Рак мозку SNB-75 – 87.13. Рак нирок A498 – 85.07, UO-31 – 87.83.
3.21	98.85	79.97÷114.41	Рак легенів NCI-H23 – 89.24. Рак мозку SNB-75 – 79.97. Меланома M14 – 88.45. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 89.92. Рак нирок A498 – 89.45, UO-31 – 84.86. Рак грудей MCF7 – 86.77, MDA-MB-231/ATCC – 81.48, BT-549 – 82.44, T-47D – 87.35.
3.22	99.47	76.30÷120.17	Рак легенів NCI-H522 – 86.58. Рак мозку SNB-75 – 76.30. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 89.73. Рак нирок A498 – 78.13, UO-31 – 77.25.

1	2	3	4
3.23	99.09	79.45÷117.01	Рак легенів HOP-92 – 83.85. Меланома LOX IMVI – 89.28. Рак нирок CAKI-1 – 89.97, UO-31 – 79.45. Рак простати DU-145 – 86.19. Рак грудей MCF7 – 89.19, MDA-MB-231/ATCC – 84.40, MDA-MB-468 – 86.35.
3.24	104.43	88.02÷124.44	Рак грудей HS 578T – 88.02.
3.25	98.03	76.24÷117.71	Лейкемія RPMI-8226 – 76.24. Рак легенів NCI-H23 – 89.89. Рак мозку SNB-75 – 82.67. Меланома LOX IMVI – 88.30. Рак яєчників OVCAR-4 – 79.42, NCI/ADR-RES – 82.52. Рак нирок CAKI-1 – 84.68, UO-31 – 78.66. Рак простати PC-3 – 79.77, Рак грудей MDA-MB-231/ATCC – 88.70, T-47D – 88.13, MDA-MB-468 – 82.58.
3.26	96.37	65.26÷115.62	Рак легенів HOP-62 – 88.78, NCI-H226 – 86.20, NCI-H23 – 88.02. Рак товстої кишки KM12 – 70.22. Рак мозку SNB-75 – 78.19. Меланома M14 – 89.86. Рак яєчників OVCAR-4 – 87.37. Рак нирок UO-31 – 83.40. Рак грудей MCF7 – 65.26, T-47D – 86.07, MDA-MB-468 – 86.55.
3.27	103.25	52.43÷129.73	Рак грудей MCF7 – 52.43, MDA-MB-468 – 76.39.
3.28	99.23	80.76÷128.83	Лейкемія RPMI-8226 – 80.76. Рак легенів HOP-62 – 87.20, NCI-H226 – 87.93. Рак мозку SNB-75 – 86.74. Меланома LOX IMVI – 89.91, UACC-62 – 89.40. Рак яєчників NCI/ADR-RES – 87.82. Рак нирок CAKI-1 – 88.23. Рак простати PC-3 – 86.97. Рак грудей MCF7 – 82.17, MDA-MB-231/ATCC – 86.36, MDA-MB-468 – 82.82.

Так, оксазол **3.1** ( $\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{Me}_2\text{N}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) має виражену помірну активність на 15 лініях раку ( $\text{GI}<90\%$ ), з яких 6 є досить помітними ( $\text{GI}<80\%$ ). Відсутність кореляції з іншими сполуками, що містять диметиламіногрупу в аміній компоненті та залишок метилу у положенні 2 оксазольного циклу (сполуки **3.2-3.6**), наводить на думку про важливість саме тольського залишку.

Оксазол **3.11** ( $\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{піперидин-1-іл}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{тієн-2-іл}$ ) має помірну активність на 11 лініях раку ( $\text{GI}<90\%$ ), з яких 5 досить помітні ( $\text{GI}<80\%$ ). Порівняння її із сполуками **3.9**, **3.10** та із сполуками **3.6**, **3.8**, **3.14** вказує на важливість саме фрагментів тіофену та піперидину на прояв протиракової активності.

Оксазол **3.22** ( $\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{Me}_2\text{N}$ ,  $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2 = \text{тієн-2-іл}$ ) має помірну активність на 5 лініях раку ( $\text{GI}<90\%$ ), з яких 3 досить помітні ( $\text{GI}<80\%$ ). Порівняння із сполуками **3.6**, **3.19**, **3.22**, **3.27** із зміною залишку  $\text{R}^1$  показує відсутність кореляції у дії на певні лінії клітин раку. А зміна ароматичних замісників  $\text{R}^2$  у ряду **3.20**, **3.21**, **3.22** показує загальний ріст активності при переході від фенільного залишку до тієнільного та фурильного.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записані на приладі Varian Mercury (400 МГц) у ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі Vertex-70 у таблетках KBr. Хромато-мас-спектри записували при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею із мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Параметри хромато-мас-аналізу: колонка – Zorbax SB-C18, 1.8 мкм,  $4.6 \times 15$  мм; розчинники а) MeCN- $\text{H}_2\text{O}$  95:5, 0.1%  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ; б) 0.1% водна  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ; потік елюента – 3 мл/хв; об'єм введення – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 285 нм; хімічна йонізація при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний в лабораторії аналітичної хімії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Температури топлення вимірювали на приладі Fisher-Johns.

**2-R<sup>1</sup>-5-[2-R<sup>2</sup>-2-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-етиламіно]-1,3-оксазол-4-карбонітрили 3.1-3.28.** Суміш 0.01 моль одного із дихлороакрилонітрилів **1** [14], 0.01 моль відповідного 2-аміноетиламіну **2** [19] та 0.02 моль триетиламіну у 50 мл безводного тетрагідрофурану перемішували на магнітній мішалці при 20-25 °С впродовж 48 год. Осад відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, відфільтровували, висушували і очищували перекристалізацією зі спирту.

#### РЕЗЮМЕ

Синтезовані нові похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, що містять фармакофорний залишок 2-аміноетиламіну. Вивчено їх дію на ряд ліній ракових клітини та досліджено взаємозв'язок між структурою та активністю цих сполук.

#### РЕЗЮМЕ

Синтезированы новые производные 5-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрилов, которые содержат фармакофорный остаток 2-аминоэтиламина. Изучено их действие на ряд линий раковых клеток и исследована взаимосвязь между структурой и активностью этих соединений.

## SUMMARY

The new derivatives of 5-amino-1,3-oxazole-4-carbonitriles, containing bioactive 2-aminoethylamine fragment were synthesized. Anticancer activity of these compounds was studied. The relationship between structure and activity of these compounds was investigated.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Huryn D.M. Chapter 26 The Molecular Libraries Screening Center Network (MLSCN): Identifying Chemical Probes of Biological Systems / D.M. Huryn, N.D.P. Cosford // *Ann. Rep. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 401-416.
2. Шабликін О.В. Пошук специфічних інгібіторів протеїнкінази CK2 і вазоактивних сполук серед похідних 5-аміно-1,3-оксазолів / О.В. Шабликін, О.П. Кухаренко, І.Н. Яковенко, С.М. Ярмолук, В.С. Броварець // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 28-36.
3. Green K.D. Identification and Characterization of Inhibitors of the Aminoglycoside Resistance Acetyltransferase Eis from *Mycobacterium tuberculosis* / K.D. Green, W. Chen, S. Garneau-Tsodikova // *Chem. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 7, N. 1. – P. 73-77.
4. Juárez-Jiménez J. Exploring the structural basis of the selective inhibition of monoamine oxidase A by dicarbonitrile aminoheterocycles: Role of Asn181 and Ile335 validated by spectroscopic and computational studies / J. Juárez-Jiménez, E. Mendes, C. Galdeano, C. Martins, D.B. Silva, J. Marco-Contelles, M. do Carmo Carreiras, F.J. Luque, R.R. Ramsay // *Biochim. Biophys. Acta – Proteins and Proteomics.* – 2014. – Vol. 1844, N. 2. – P. 389-397.
5. Патент WO 2015027146. Inhibitors of human 12/15-lipoxygenase / L.K. Van, T.R. Holman, D.J. Maloney, A. Jadhav, A. Simeonov, G. Rai; заявник і власник патенту The General Hospital Corporation, The Regents Of The University Of California, Santa Cruz, The United States Of America, As Represented By The Secretary, Department Of Health And Human Services; заявлено 22.08.2014; опубл. 26.02.2015.
6. Armstrong M. Human 15-LOX-1 active site mutations alter inhibitor binding and decrease potency / M. Armstrong, C. van Hoorebeke, T. Horn, J. Deschamps, J.C. Freedman, C. Kalyanaraman, M.P. Jacobson, T. Holman // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 24. – P. 5380-5387.
7. Cox O.B. A poised fragment library enables rapid synthetic expansion yielding the first reported inhibitors of PHIP(2), an atypical bromodomain / O.B. Cox, T. Krojer, P. Collins, O. Monteiro, R. Talon, A. Bradley, O. Fedorov, J. Amin, B.D. Marsden, J. Spencer, F. von Delft, P.E. Brennan // *Chem. Sci.* – 2016. – Vol. 7. – P. 2322-2330.
8. Патент WO 2015120543. Human androgen receptor dna-binding domain (dbd) compounds as therapeutics and methods for their use / A. Tcherkassov, P.S. Rennie, F. Ban, H. Li, E.J.J. Leblanc; заявник і власник патенту The University Of British Columbia; заявлено 13.02.2015; опубл. 20.08.2015.
9. Semenyuta I. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental study / I. Semenyuta, V. Kovalishyna, V. Tanchuk, S. Pilyo, V. Zybavreva, V. Blagodatnyy, O. Trokhimenko, V. Brovarets, L. Metelytsia // *Com. Bio. Chem.* – 2016. – Vol. 65. – P. 8-15.
10. Kovalishyn V. QSAR studies, design, synthesis and antimicrobial evaluation of azole derivatives / V. Kovalishyn, I. Kopernyk, S. Chumachenko, O. Shablykin, K. Kondratyuk, S. Pil'ov, V. Prokopenko, V. Brovarets, L. Metelytsia // *Comp. Bio. Bioinfo.* – 2014. – Vol. 2, N 2. – P. 25-32.
11. Патент WO 2016036954. Phthalazine derivatives of formula (i) as pcaf and gcn5 inhibitors for use in the treatment of cancer / B.K. Albrecht, A. Cote, T. Crawford, M. Duplessis, A.C. Good, Y. Leblanc, S. Magnuson, C.G. Nasveschuk, R. Pastor, F.A. Romero, A.M. Taylor; заявник і власник патенту Genentech, Inc., Constellation Pharmaceuticals, Inc.; заявлено 03.09.2015; опубл. 10.03.2016.
12. Патент EP 1479397. 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine derivative / H. Kubota, T. Suzuki, M. Miura, E. Nakai, K. Yahiro, A. Miyake, S. Mochizuki, K. Nakato; заявник і власник патенту Astellas Pharma Inc.; заявлено 14.08.2003; опубл. 24.11.2004.
13. Yanagita H. Mechanism of drug resistance of hemagglutinin of influenza virus and potent scaffolds inhibiting its function / H. Yanagita, N. Yamamoto, H. Fuji, X. Liu, M. Ogata, M. Yokota, H. Takaku, H. Hasegawa, T. Odagiri, M. Tashiro, T. Hoshino // *ACS Chem. Biol.* – 2012. – Vol. 7, N. 3. – P. 552-562.
14. Драч Б.С. Взаимодействие вторичных аминов с N-ацил-2,2-дихлорвиниламинами и N-ацил-1-циано-2,2-дихлорвиниламинами / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, А.А. Кисиленко, А.В. Кирсанов // *ЖОрХ.* – 1973. – Т. 9, №. 9. – С. 1818-1824.
15. Alley M.C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.S. Scudiero, P.A. Monks, M.L. Hursey, M.J. Czerwinski, D.L. Fine, B.J. Abbott, J.G. Mayo, R.H. Shoemaker, M.R. Boyd // *Cancer Research.* – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
16. Grever M.R. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // *Seminars in Oncology.* – 1992. – Vol. 19, N 6. – P. 622-638.
17. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // *Drug Development Research.* – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.
18. Shoemaker R.H. The NC160 human tumor cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // *Nature Reviews.* – 2006. – Vol. 6. – P. 813-823.
19. Möhrle H. Aminolyse von 2-phenylaziridin / H. Möhrle, R. Feil // *Tetrahedron.* – 1971. – Vol. 27, N. 5. – P. 1033-1041.

Поступило до редакції 04.10.2016 р.