



# Синтез і дослідження протипухлинної активності деяких нових 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів

I. I. Мирко<sup>1</sup> , T. I. Чабан<sup>1</sup> , V. V. Огурцов<sup>1</sup> , I. V. Драпак<sup>1</sup> , V. S. Матійчук<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, <sup>2</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Пошук ефективних малотоксичних протипухлинних засобів – одна з найважливіших проблем у сучасній медицині та фармації. Незважаючи на великий вибір протипухлинних препаратів і різноманітність механізмів їхньої дії, ефективність наявних препаратів залишається недостатньою. Серед численних природних і синтетичних гетероциклічних сполук, які мають протипухлинну активність, усе більший інтерес викликають похідні 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, що здатні до ініціації різних шляхів загибелі пухлинних клітин. Тому актуальним є синтез нових похідних цього класу сполук і вивчення їхніх протипухлинних властивостей.

**Мета роботи** – синтез нових 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів і дослідження їхньої протипухлинної активності.

**Матеріали та методи.** Використали методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія, елементний аналіз).

**Результати.** Для отримання нових 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів здійснили взаємодію 4-аміно-4*H*-[1,2,4]тріазол-3-тіолів із відповідними бромоацетофенонами. Реакція перебігає під час нагрівання названих реагентів у спирті з закриттям тіадіазинового циклу та формуванням 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи. Структура всіх синтезованих сполук підтверджена методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії та даними елементного аналізу.

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали в рамках міжнародної наукової програми DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Мериленд, США). Встановили, що синтезовані сполуки характеризувалися протипухлинною дією різного рівня. Найактивнішою серед речовин, що тестували, виявилася сполука 3j із середнім значенням GP 28.73. Найчутливішими до неї були лінії меланоми MDA-MB-435 і SK-MEL-2, раку нирок A498 і RXF 393, раку ЦНС SNB-75 і недрібноклітинного раку легень NCI-H522. Вторинний етап досліджень цієї сполуки підтвердив її високу протипухлинну активність щодо більшості ліній ракових клітин.

**Висновки.** У результаті взаємодії 4-аміно-4*H*-[1,2,4]тріазол-3-тіолів із відповідними бромоацетофенонами отримали серію нових не описаних у фаховій літературі тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів. Тестування синтезованих сполук на протипухлинну активність дало змогу виділити високоактивну сполуку з вираженим протипухлинним ефектом, яка за показниками активності наближається або перевершує відомі лікарські засоби 5-фторурацил (5-FU) та цисплатин, а також речовину протипухлинної дії куркумін.

**Ключові слова:** органічний синтез, ЯМР-спектроскопія, тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини, протипухлинна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 320–327**

## Synthesis and study of the anticancer activity of some new 7*H*-[1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines

I. I. Myrko, T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, I. V. Drapak, V. S. Matiichuk

The problem of finding effective low-toxic anticancer agents is one of the most important in modern medicine and pharmacy. Despite a large selection of anticancer drugs and a variety of mechanisms of their action, the effectiveness of existing drugs continues to be insufficient. Among the numerous natural and synthetic heterocyclic compounds that exhibit anticancer activity, 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives, which are able to initiate different pathways of tumor cell death. Based on this, the synthesis of new derivatives of this class of compounds and the study of their anticancer properties is relevant.

**The aim of the work** is to synthesis of new 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and study their anticancer activity.

**Materials and methods.** It was used methods of organic synthesis, physical and chemical methods of analysis organic compounds (<sup>1</sup>H NMR spectroscopy, elemental analysis).

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/240361>

UDC 615.012.1:547.789.1

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.3.240361](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.240361)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 320–327

**Key words:** organic synthesis, NMR spectroscopy, triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, anticancer activity.

\*E-mail: [chabantaras@ukr.net](mailto:chabantaras@ukr.net)

Received: 02.09.2021 // Revised: 15.09.2021 // Accepted: 01.10.2021

**Results.** In order to obtain new 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, the interaction implemented of 4-amino-4H-[1,2,4]triazole-3-thiols with the corresponding bromoacetophenones. The reaction proceeds by heating the above reagents in alcohol with the closure of the thiadiazine ring and the formation of 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine systems. The structure of all synthesized compounds was confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and elemental analysis data.

The study of the anticancer activity of the synthesized compounds was carried out in the framework of the international scientific program DTP (Developmental Therapeutics Program) of the National Cancer Institute (NCI, Bethesda, Maryland, USA). It was found that the synthesized compounds exhibited different levels of anticancer activity. The most active among the tested substances was compound 3j with an average GP value of 28.73. The most sensitive to it were the lines of melanoma MDA-MB-435 and SK-MEL-2, kidney cancer A498 and RXF 393, CNS cancer SNB-75, and non-small cell lung cancer NCI-H522. The secondary stage of studies of this compound confirmed its high anticancer activity against most cancer cell lines.

**Conclusions.** As a result of the interaction of 4-amino-4H-[1,2,4]triazole-3-thiols with the relevant bromoacetophenones, a series of new triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines was not described in the literature was synthesized. Testing the synthesized compounds for the antitumor activity made it possible to isolate 1 highly active compound with a pronounced anticancer effect, which in terms of activity approaches or exceeds the known drugs 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin, as well as an anticancer agent, curcumin.

**Key words:** organic synthesis, NMR spectroscopy, triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, anticancer activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (3), 320–327**

### Синтез и исследование противоопухолевой активности некоторых новых 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов

И. И. Мирко, Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, И. В. Драпак, В. С. Матийчук

Поиск эффективных малотоксичных противоопухолевых средств – одна из важнейших проблем в современной медицине и фармации. Несмотря на большой выбор противоопухолевых препаратов и разнообразие механизмов их действия, эффективность существующих препаратов остаётся недостаточной. Среди многочисленных природных и синтетических гетероциклических соединений, которые проявляют противоопухолевую активность, всё больший интерес вызывают производные 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазина, которые способны к инициации различных путей гибели опухолевых клеток. Таким образом, актуален синтез новых производных указанного класса соединений и изучение их противоопухолевых свойств.

**Цель работы** – синтез новых 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов и исследования их противоопухолевой активности.

**Материалы и методы.** Использовали методики органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических соединений (ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопия, элементный анализ).

**Результаты.** Для получения новых 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов осуществлено взаимодействие 4-амино-4H-[1,2,4]триазол-3-тиолов с соответствующими бромацетофенонами. Реакция проходит при нагревании названных реагентов в спирте с закрытием тиадиазинового цикла и формированием 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазиновой системы. Структура всех синтезированных соединений подтверждена методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и данными элементного анализа.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали в рамках международной научной программы DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (NCI, Бетезда, Мэриленд, США). Установлено, что синтезированные соединения проявили противоопухолевое действие разного уровня. Самым активным среди тестируемых веществ оказалось соединение 3j со средним значением GP 28.73. Наиболее чувствительными к ней были линии меланомы MDA-MB-435 и SK-MEL-2, рака почек A498 и RXF 393, рака ЦНС SNB-75 и немелкоклеточного рака лёгких NCI-H522. Вторичный этап исследований этого соединения подтвердил его высокую противоопухолевую активность в отношении большинства линий раковых клеток.

**Выводы.** В результате взаимодействия 4-амино-4H-[1,2,4]триазол-3-тиолов с соответствующими бромацетофенонами получена серия новых не описанных в научной литературе триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов. Тестирование синтезированных соединений на противоопухолевую активность позволило выделить высокоактивное соединение с выраженным противоопухолевым эффектом, которое по показателям активности приближается или превышает известные лекарственные средства 5-фторурацил (5-FU) и цисплатин, а также вещество противоопухолевого действия куркумин.

**Ключевые слова:** органический синтез, ЯМР-спектроскопия, триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазины, противоопухолевая активность.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 3(37). С. 320–327**

Онкологічні захворювання – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини та фармації [1]. Сучасний стан терапії раку такий, що пошук нових підходів до лікування відбувається без революційних проривів. Незважаючи на наявність у клінічній практиці понад 100 протипухлинних лікарських засобів, ефективність більшості з них недостатня. Спектр онкологічних захворювань, що чутливі до хіміотерапії, обмежений. Більшість сполук, що отримали, клінічно не застосовують через високу токсичність, погану розчинність у воді, невибіркувану дію та низку інших побічних ефектів [2]. Тому залишається

актуальним питання щодо розроблення нових активніших лікарських засобів.

Понад 60 % лікарських засобів, котрі нині використовують, належать до гетероциклических сполук [3], і тому цей напрям швидко розвивається та є актуальним. Конденсовані нітрогеновмісні гетероциклическі системи викликають науковий інтерес через широкий спектр фармакологічної активності [4]. Дослідження 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов – не виняток. Успішно вивчають протипухлинну [5–8], протизапальну [9], антиконвульсантну [10], антимікробну [11–14], протитуберкульозну [15] й

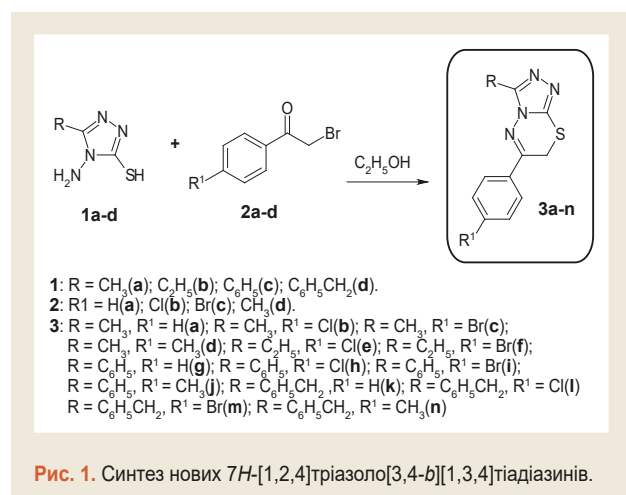


Рис. 1. Синтез нових 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів.

антиоксидантну [16] активності цього класу сполук. Тому пошук нових протипухлинних агентів серед названого класу сполук – цікавий та актуальний напрям.

## Мета роботи

Синтез нових 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів і дослідження їхньої протипухлинної активності.

## Матеріали і методи дослідження

Застосували методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопія, елементний аналіз).

## Результати

**Хімічна частина.** Продовжуючи систематичне вивчення нітрогеновмісних гетероциклів як потенційних біологічно активних речовин [17–20], здійснили синтез нових не описаних у фаховій літературі 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів для наступного скринінгу на протипухлинну активність. Для цього вивчили взаємодію 4-аміно-4H-[1,2,4]тріазол-3-тіолів **1a-d** [21] з бромоацетофенонами **2a-d**. Виявили, що під час нагрівання названих реагентів у спирті відбувається закриття тіадіазинового циклу з формуванням складнодоступної 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи **3a-n**.

Індивідуальність і структура синтезованих сполук підтверджені методами кількісного елементного аналізу, спектроскопією ЯМР. Інтерпретація спектрів дала змогу встановити, що сигнали для протонів усіх структурних одиниць спостерігали в їхніх характерних діапазонах.

**Фармакологічна частина.** Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали в Національному інституті раку (NCI, Бетезда, Мериленд, США) в рамках наукової програми DTP (Developmental Therapeutic Program). *In vitro* дослідження здійснили на 60 лініях клітин, що охоплюють більшість пухлинних захворювань людини в концентрації речовини 10<sup>-5</sup> моль/л. Розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) порівняно з

Таблиця 1. Цитотоксичність сполук **3a-n** на 60 ліній ракових клітин (концентрація 10<sup>-5</sup> M)

№	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP %
<b>3a</b>	102.28	80.30–120.14	HOP-92 Недрібноклітинний рак легень 80.30
<b>3b</b>	100.24	86.63–115.39	UO-31 Рак нирок 86.63
<b>3c</b>	99.17	84.11–121.12	CAKI-1 Рак нирок 84.11 UO-31 Рак нирок 86.94
<b>3d</b>	98.84	82.74–112.57	CAKI-1 Рак нирок 82.74
<b>3e</b>	97.90	83.17–114.33	UO-31 Рак нирок 83.17
<b>3f</b>	97.21	77.12–110.41	CAKI-1 Рак нирок 77.12 TK-10 Рак нирок 85.16 UO-31 Рак нирок 75.27
<b>3g</b>	99.07	58.67–119.56	HOP-92 Недрібноклітинний рак легень 58.67 UO-31 Рак нирок 73.84
<b>3h</b>	95.30	54.90–116.00	RXF 393 Рак нирок 54.90 UO-31 Рак нирок 67.32 SF-539 Рак ЦНС 68.50 SNB-19 Рак ЦНС 75.13
<b>3i</b>	101.42	73.68 – 120.14	UO-31 Рак нирок 73.68 RXF 393 Рак нирок 78.45
<b>3j</b>	28.73	-22.15–76.18	MDA-MB-435 Меланома -14.80 SK-MEL-2 Меланома -14.80 A498 Рак нирок -12.43 RXF 393 Рак нирок -6.84 SNB-75 Рак ЦНС -4.24 NCI-H522 Недрібноклітинний рак легень -2.45
<b>3k</b>	99.31	79.35–116.39	A498 Рак нирок 79.35 UO-31 Рак нирок 79.97 UACC-62 Меланома 83.48
<b>3l</b>	96.46	65.64–115.57	UO-31 Рак нирок 65.64 RXF 393 Рак нирок 70.10 SNB-19 Рак ЦНС 78.15
<b>3m</b>	92.53	54.87 – 113.10	OVCAR-8 Рак нирок 54.87 UO-31 Рак нирок 60.12 T-47D Рак молочної залози 64.65
<b>3n</b>	87.48	53.81–101.40	SR Лейкемія 53.81 MDA-MB-435 Меланома 57.97 K-562 Лейкемія 60.04 UO-31 Рак нирок 64.36

контролем був кількісним критерієм активності сполук [22]. Результати вивчення протипухлинної активності наведені в таблиці 1.

Встановлено, що синтезовані сполуки показали протипухлинну дію різного рівня. Сполуки **3a-f** з алкільним радикалом у 3 положенні 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи майже не мали протипухлинної активності. Сполуки з фенільним і бензольним радикалами активніші. Найкращою дією характеризувалася сполука **3j** із середнім значенням GP 28.73. Найчутливішими до неї були лінії меланоми MDA-MB-435 і SK-MEL-2, раку нирок A498 і RXF 393, раку ЦНС SNB-75 та недрібноклітинного раку легень NCI-H522.

Таблиця 2. *In vitro* дослідження протипухлинної активності сполуки 3j на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій 10<sup>-4</sup>–10<sup>-8</sup>M

Хвороба	Лінія клітин раку	GI <sub>50</sub> , μM	TGI, μM	Хвороба	Лінія клітин раку	GI <sub>50</sub> , μM	TGI, μM	
Лейкемія	CCRF-CEM	1,66	>100	Меланома	LOX IMVI	0,838	>100	
	HL-60(TB)	0,333	>100		MALME-3M	>100	>100	
	K-562	0,321	>100		M14	0,435	>100	
	MOLT-4	0,461	>100		MDA-MB-435	0,196	0,459	
	RPMI-8226	0,895	>100		SK-MEL-2	0,921	96,9	
	SR	0,251	>100		SK-MEL-28	27,4	>100	
Недрібноклітинний рак легень	A549/ATCC	0,702	>100		SK-MEL-5	0,595	>100	
	EKVX	6,84	>100		UACC-257	>100	>100	
	HOP-62	1,23	>100		UACC-62	0,536	>100	
	HOP-92	2,58	>100		Рак яєчників	IGROV1	0,801	>100
	NCI-H226	3,45	>100			OVCAR-3	–	–
	NCI-H23	2,18	>100			OVCAR-4	6,28	>100
	NCI-H322M	5,16	>100	OVCAR-5		2,57	>100	
	NCI-H460	0,389	50,0	OVCAR-8		1,78	84,6	
NCI-H522	0,440	2,54	NCI/ADR-RES	0,262		0,882		
Епітеліальний рак кишківника	COLO 205	0,492	24,5	SK-OV-3		1,76	>100	
	HCC-2998	1,04	>100	Рак нирок		786-0	6,02	>100
	HCT-116	0,428	>100		A498	0,445	5,23	
	HCT-15	0,416	>100		ACHN	3,27	>100	
	HT29	0,411	3,53		CAKI-1	0,750	>100	
	KM12	17,3	>100		RXF 393	1,87	19,7	
	SW-620	0,378	>100		SN12C	0,799	>100	
Рак ЦНС	SF-268	6,37	>100		TK-10	54,1	>100	
	SF-295	0,844	>100	UO-31	2,15	>100		
	SF-539	0,925	4,76	Рак молочної залози	MCF7	1,60	>100	
	SNB-19	3,50	>100		MDA-MB-231/ATCC	0,497	>100	
	SNB-75	0,392	5,27		HS 578T	1,20	25,6	
	U251	0,528	>100		BT-549	0,385	>100	
Рак простати	PC-3	0,815	>100		T-47D	0,869	>100	
	DU-145	2,85	>100		MDA-MB-468	1,69	8,08	

Сполуку 3j обрали для вторинного етапу досліджень, що передбачав тестування на 60 лініях ракових клітин у п'яти концентраціях при 10-разовому розведенні (100 μM, 10 μM, 1 μM, 0,1 μM та 0,01 μM) за стандартною процедурою NCI [22].

Грунтуючись на експериментальних даних *in vitro* скринінгу сполук, розрахували 3 дозозалежні параметри:

- GI<sub>50</sub> – концентрація, що викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії;
- TGI – концентрація сполуки, що спричиняє повне пригнічення росту;
- LC<sub>50</sub> – концентрація речовини, що призводить до 50 % загибелі клітин.

Показник GI<sub>50</sub> інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а LC<sub>50</sub> – летальна концентрація, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо значення параметрів (GI<sub>50</sub>, TGI та LC<sub>50</sub>) менше ніж 100 μM, сполуки визначають як активні (щодо цієї лінії).

Результати ґрунтового *in vitro* скринінгу сполуки 3j наведені в таблиці 2. Аналіз підтвердив високу протипухлинну активність цієї сполуки щодо більшості ліній ракових клітин, про це свідчить показник середнього значення GI<sub>50</sub>, що становить 5,297.

Під час наступного етапу дослідження протипухлинної активності розрахували індекс селективності (SI) ефекту сполук на рівні дієвого інгібування – відношення серед-



Таблиця 3. Селективність дії сполуки **3j** на окремі види захворювань на рівні  $GI_{50}$ 

Сполука	Параметр	Вид раку								
		Л	НДКРЛ	ЕПК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ
3j	$GI_{50}$	0,654	2,552	2,924	2,093	25,658	2,242	8,676	1,833	1,040
	SI	8,099	2,076	1,812	2,531	0,206	2,363	0,611	2,890	5,093

Л: лейкемія; НДКРЛ: 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.

Таблиця 4. Порівняння протипухлинної дії сполуки **3j** з лікарськими засобами

Сполука	Вид раку									
	Л	НДКРЛ	ЕПК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ	MG-MID
3j	0,654	2,552	2,924	2,093	25,658	2,242	8,676	1,833	1,040	5,297
5-фторурацил	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

Л: лейкемія; НДКРЛ: 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.

нього значення показника активності MID  $GI_{50}$  для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Індекс селективності в межах 3–6 трактує як помірну селективність, значення SI >6 свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту [22]. Параметри активності досліджених сполук наведені у таблиці 3. Висока селективність характерна в разі лейкемії, помірні – раку молочної залози.

У таблиці 4 наведені результати порівняння протипухлинної дії сполуки **3j** із відомими лікарськими засобами – 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином, а також природною речовиною протипухлинної дії куркуміном. Виявили, що протипухлинна активність сполуки **3j** на рівні  $GI$  істотно перевершує таку для 5-фторурацилу, зіставна з цисплатином і куркуміном.

## Обговорення

Отже, шляхом взаємодії 4-аміно-4H-[1,2,4]тріазол-3-тіолів із відповідними бромоацетофенонами отримали серію нових тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів. У результаті фармакологічних досліджень на протипухлинну активність новосинтезованих 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів встановили: тестовані сполуки характеризуються різною протипухлинною активністю – від майже повної відсутності до виразного протипухлинного ефекту. Так, протипухлинна активність сполуки **3j** на рівні  $GI$  істотно вища за таку для 5-фторурацилу, зіставна з цисплатином та куркуміном.

### Експериментальна частина

**Хімічна частина.** На спектрометрі Varian Mercury VX-400 (США) зняли ЯМР  $^1H$ -спектри, робоча частота – 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). На приладі Elementar Vario L cube (ФРН) виконали елементний аналіз, результати якого відповідають розрахованим ( $\pm 0,3\%$ ).

*Загальна методика синтезу 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів (3a-n).* До розчину відповідного бромкетону **2a-d** (1 ммоль) у 10 мл етанолу додавали 4-аміно-4H-[1,2,4]тріазол-3-тіолі **1a-d** (1 ммоль) і кип'ятили протягом 4 годин. Після охолодження додавали 20 мл води та 2 % розчин амоніаку до рН ~8. Утворений осад відфільтрували і перекристалізували з етанолу.

*3-Метил-6-феніл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3a).* Вихід – 74 %,  $T_{\text{топл.}}$  – 126–127 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 2.49 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4.39 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.55–7.64 (м, 3H,  $C_6H_5$ ), 8.01 (дд, 2H,  $J = 8.9$  Гц,  $C_6H_5$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_{10}N_4S$ : C, 57.37; H, 4.38; N, 24.33. Знайдено, %: C, 57.49; H, 4.40; N, 24.25.

*6-(4-Хлорофеніл)-3-метил-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3b).* Вихід – 69 %,  $T_{\text{топл.}}$  – 131–132 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 2.48 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4.37 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.65 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_5$ ), 8.03 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_5$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_9ClN_4S$ : C, 49.91; H, 3.43; N, 21.16. Знайдено, %: C, 49.84; H, 3.45; N, 21.20.

*6-(4-Бромофеніл)-3-метил-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3c).* Вихід – 71 %,  $T_{\text{топл.}}$  – 143–144 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 2.48 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4.37 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.79 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_5$ ), 7.95 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_5$ ). Обчислено, %:  $C_{11}H_9BrN_4S$ : C, 42.73; H, 2.93; N, 18.12. Знайдено, %: C, 42.69; H, 3.00; N, 18.16.

*3-Метил-6-р-толіл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3d).* Вихід – 69 %,  $T_{\text{топл.}}$  – 201–202 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 2.39 (с, 3H,  $C_6H_4-CH_3$ ), 2.48 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4.35 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.1$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.92 (д, 2H,  $J = 8.3$  Гц,  $C_6H_4$ ). Обчислено, %:  $C_{12}H_{12}N_4S$ : C, 58.99; H, 4.95; N, 22.93. Знайдено, %: C, 58.94; H, 4.91; N, 23.04.

*6-(4-Хлорофеніл)-3-етил-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3e).* Вихід – 78 %,  $T_{\text{топл.}}$  – 205–206 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 1.30 (т, 3H,  $J = 7.5$  Гц,  $CH_2-CH_3$ ), 2.86–2.92 (м, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 4.35 (с, 2H,  $CH_2$ ),

7.65 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ), 8.02 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ). Обчислено, %:  $C_{12}H_{11}ClN_4S$ : С, 51.70; Н, 3.98; N, 20.10. Знайдено, %: С, 51.63; Н, 4.05; N, 20.18.

6-(4-Бромобеніл)-3-етил-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3f). Вихід – 69 %, Тгопл. – 199–200 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 1.29 (т, 3H,  $J = 7.5$  Гц,  $CH_2-CH_3$ ), 2.86–2.91 (м, 2H,  $CH_2-CH_3$ ), 4.38 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.79 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.95 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ). Обчислено, %:  $C_{12}H_{11}BrN_4S$ : С, 44.59; Н, 3.43; N, 17.33. Знайдено, %: С, 44.62; Н, 3.36; N, 17.40.

3,6-Дифеніл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3g). Вихід – 81 %, Тгопл. – 220–221 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 4.46 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.54–7.65 (м, 6H, Ar), 8.00–8.04 (м, 4H, Ar). Обчислено, %:  $C_{16}H_{12}N_4S$ : С, 65.73; Н, 4.14; N, 19.16. Знайдено, %: С, 65.60; Н, 4.09; N, 19.22.

6-(4-Хлоробеніл)-3-феніл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3h). Вихід – 71 %, Тгопл. – 199–200 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 4.44 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.57 (д, 3H,  $J = 6.3$  Гц,  $C_6H_5$ ), 7.66 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц,  $C_6H_4$ ), 8.00–8.03 (м, 4H,  $C_6H_4 + C_6H_5$ ). Обчислено, %:  $C_{16}H_{11}ClN_4S$ : С, 58.80; Н, 3.39; N, 17.14. Знайдено, %: С, 58.73; Н, 3.41; N, 17.20.

6-(4-Бромобеніл)-3-феніл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3i). Вихід – 83 %, Тгопл. – 222–223 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 4.43 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.55–7.60 (м, 3H,  $C_6H_5$ ), 7.79 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.94 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_4$ ), 8.01 (дд, 2H,  $J = 8.9$  Гц,  $C_6H_5$ ). Обчислено, %:  $C_{16}H_{11}BrN_4S$ : С, 51.86; Н, 2.99; N, 15.09. Знайдено, %: С, 51.77; Н, 3.03; N, 15.06.

3-Феніл-6-р-толіл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3j). Вихід – 71 %, Тгопл. – 211–212 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 2.39 (с, 3H,  $C_6H_4-CH_3$ ), 4.44 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.39 (д, 2H,  $J = 8.3$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.57–7.61 (м, 3H,  $C_6H_5$ ), 7.91 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц,  $C_6H_4$ ), 8.02 (дд, 2H,  $J = 9.0$  Гц,  $C_6H_5$ ). Обчислено, %:  $C_{17}H_{14}N_4S$ : С, 66.64; Н, 4.61; N, 18.29. Знайдено, %: С, 66.60; Н, 4.55; N, 18.36.

3-Бензил-6-феніл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3k). Вихід – 68 %, Тгопл. – 221–222 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 4.29 (с, 2H,  $CH_2-C_6H_5$ ), 4.40 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.18–7.33 (м, 5H, Ar), 7.55–7.63 (м, 3H, Ar), 7.99 (д, 2H,  $J = 6.9$  Гц, Ar). Обчислено, %:  $C_{17}H_{14}N_4S$ : С, 66.64; Н, 4.61; N, 18.29. Знайдено, %: С, 66.71; Н, 4.60; N, 18.28.

3-Бензил-6-(4-хлоробеніл)-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3l). Вихід – 78 %, Тгопл. – 198–199 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 4.29 (с, 2H,  $CH_2-C_6H_5$ ), 4.39 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.21–7.34 (м, 5H,  $C_6H_5$ ), 7.64 (д, 2H,  $J = 8.5$  Гц,  $C_6H_4$ ), 8.00 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц,  $C_6H_4$ ). Обчислено, %:  $C_{17}H_{13}ClN_4S$ : С, 59.91; Н, 3.84; N, 16.44. Знайдено, %: С, 59.99; Н, 3.82; N, 16.37.

3-Бензил-6-(4-бромобеніл)-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3m). Вихід – 71 %, Тгопл. – 205–206 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 4.28 (с, 2H,  $CH_2-C_6H_5$ ), 4.38 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.21–7.32 (м, 5H,  $C_6H_5$ ), 7.78 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.92 (д, 2H,  $J = 8.7$  Гц,  $C_6H_4$ ). Обчислено, %:  $C_{17}H_{13}BrN_4S$ : С, 53.00; Н, 3.40; N, 14.54. Знайдено, %: С, 53.12; Н, 3.45; N, 14.60.

3-Бензил-6-р-толіл-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (3n). Вихід – 69 %, Тгопл. – 202–203 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ :  $\delta$ , м.ч.: 2.39 (с, 3H,  $C_6H_4-CH_3$ ), 4.28 (с, 2H,  $CH_2-C_6H_5$ ), 4.36 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.20–7.32 (м, 5H,  $C_6H_5$ ), 7.38 (д, 2H,  $J = 8.1$  Гц,  $C_6H_4$ ), 7.89 (д, 2H,  $J = 8.2$  Гц,  $C_6H_4$ ). Обчислено, %:  $C_{18}H_{16}N_4S$ : С, 67.47; Н, 5.03; N, 17.49. Знайдено, %: С, 67.55; Н, 5.12; N, 17.44.

**Фармакологічна частина (протиухлинна активність).** Протиухлинну активність синтезованих речовин вивчали в Національному інституті раку [22]. Це дослідження передбачало тестування на 60 ліній ракових клітин.

Первинний скринінг полягав у дослідженні сполук у концентрації  $10^{-5}$  М, які додавали до культур клітин, інкубували 48 годин. За допомогою барвника (сульфородаміну Б) визначали кінцеву точку. Результати досліджень тестованих сполук наведені як відсоток росту (Growth percent, GR%) клітин порівняно з ростом контрольних клітин без зразків, що вивчали.

Вторинний етап протиухлинної активності передбачав дослідження сполук, що визначили на першому етапі, в 5 концентраціях. У середовищі RPMI 1640, яке містить 5 % фетальної бичачої сироватки і 2 мМ L-глутаміну, зі скринінгової панелі вирощували людські пухлинні клітини. Перед додаванням речовин, що досліджували, відразу після інокуляції клітин за температури 37 °С, 95 % повітря, 5 %  $CO_2$  та 100 % відносній вологості протягом 24 год інкубували мікротитрові планшети.

Після цих процедур клітини фіксували *in situ* та протягом 60 хв інкубували за температури 4 °С. Надалі 0,4 % розчин сульфородаміну Б (SRB) (100 мкл) в 1 % ацетатній кислоті додали в кожну лунку, після цього планшети інкубували ще 10 хв за кімнатної температури. Після забарвлення видаляли нез'язаний барвник, детектували абсорбцію на автоматизованому рідері при довжині хвилі 515 нм.

Грунтуючись на 7 вимірюваннях абсорбції, зокрема нульового часу (Tz), росту контрольної проби (C) та росту за наявності речовин, які вивчали в 5 концентраціях (Ti), обчислювали відсоток росту клітин для кожної концентрації за формулами:

$[(Ti - Tz)/(C - Tz)] \times 100$  для концентрацій, для яких  $Ti \geq Tz$ ;

$[(Ti - Tz)/Tz] \times 100$  для концентрацій, для яких  $Ti < Tz$ .

За цими обрахунками визначали 3 дозозалежні параметри для кожної з тестових речовин:

- 1)  $GI_{50}$  (пригнічення росту) – концентрація речовини, що спричиняє інгібування росту 50 % клітин;
- 2) TGI (загальне пригнічення росту) – концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст клітин;
- 3)  $LC_{50}$  (летальна концентрація) – концентрація, яка спричиняє загибель 50 % пухлинних клітин.

## Висновки

1. У результаті взаємодії 4-аміно-4H-[1,2,4]тріазол-3-тіолів із відповідними бромоацетофенонами отримали серію ще не описаних у фаховій літературі 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів.

2. Даними елементного аналізу та методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії підтвердили склад і структуру синтезованих речовин.

3. Результати фармакологічного скринінгу тестованих триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів показали виразну вибірку протиупухлинну активність, що дає підстави вважати 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протиупухлинних агентів.

#### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Спрямований пошук «лікоподібних» молекул серед нових азолів із застосуванням стратегії *in silico* дизайну», № держреєстрації 0121U109330.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 15.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.10.2021

#### Відомості про авторів:

Мирко І. І., асистентка каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3979-543X](https://orcid.org/0000-0003-3979-543X)

Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0618-275X](https://orcid.org/0000-0003-0618-275X)

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9254-8337](https://orcid.org/0000-0001-9254-8337)

Драпак І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6830-2908](https://orcid.org/0000-0002-6830-2908)

Матійчук В. С., д-р хім. наук, професор каф. органічної хімії, Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8077-2139](https://orcid.org/0000-0001-8077-2139)

#### Information about authors:

Myrko I. I., Assistant of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Ohurtsov V. V., PhD, Associate Professor of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Drapak I. V., DSc, Professor, Head of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Matiichuk V. S., DSc, Professor of the Department of Organic Chemistry, Ivan Franko National University, Lviv, Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Мирко И. И., ассистент каф. общей, неорганической, физикоїдной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Чабан Т. И., канд. фарм. наук, доцент каф. общей, неорганической, физикоїдной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент каф. общей, неорганической, физикоїдной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Драпак И. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. общей, неорганической, физикоїдной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Матийчук В. С., д-р хим. наук, профессор каф. органической химии, Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина.

#### Список літератури

- [1] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, Iss. 3. P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International Journal of Oncology*. 2019. Vol. 54, Iss. 2. P. 407-419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
- [3] Al-Mulla, A. A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica*. 2017. Vol. 9, Iss. 13. P. 141-147.
- [4] A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications / N. Kerru, L. Gummidu, S. Maddila, et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, Iss. 8. P. 1909-1951. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
- [5] Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 7*H*-[1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine Inhibitors as Antitumor Agents / M. Ismail, S. Mohamady, N. Samir, K. Abouzid. *ACS Omega*. 2020. Vol. 5, Iss. 32. P. 20170-20176. <https://doi.org/10.1021/acsoomega.0c01829>
- [6] Thio-amido Coordination in a Thioxo-1,2,4-triazole Copper(II) Complex Enhances Nonapoptotic Programmed Cell Death Associated with Copper Accumulation and Oxidative Stress in Human Cancer Cells / S. Tardito, O. Bussolati, M. Maffini et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 50, Iss. 8. P. 1916-1924. <https://doi.org/10.1021/jm061174f>
- [7] Kamel M. M., Megally Abdo, N. Y. Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*. 2014. Vol. 8, Iss. 86. P. 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>
- [8] Design and novel synthetic approach supported with molecular docking and biological evidence for naphthoquinonehydrazinotriazolothiadiazine analogs as potential anticancer inhibiting topoisomerase-IIb / S. Mohamady, A. Gibriel, M. Ahmed et al. *Bioorganic chemistry*. 2020. Vol. 96. P. 103641. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103641>
- [9] Bhatia R., Rathore P., Nayak S. Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of 1,2,4 triazole derivatives. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*. 2012. Vol. 2, Iss. 3. P. 160-165.
- [10] Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 6-phenyl-7*H*-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / M. Song, C. Zhang, X. Deng et al. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2011. Vol. 8, Iss. 8. P. 769-773. <https://doi.org/10.2174/157018011796575962>
- [11] Synthesis and biological evaluation of dihydroindeno- and indeno[1,2-*e*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines as antimicrobial agents / O. Prakash, D. Aneja, K. Hussain et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 46, Iss. 10. P. 5065-5073. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.019>
- [12]  $\alpha,\alpha$ -Dibromoacetophenones mediated synthesis of some new 7*H*-7-alkoxy-3-alkyl/phenyl-6-aryl-s-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines and their antimicrobial evaluation / R. Pundeer, V. Kiran, R. Prakash et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2012. Vol. 21, Iss. 12. P. 4043-4052. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9945-1>
- [13] Nayak S. G., Poojary B. Design, Synthesis, In Silico Docking Studies, and Antibacterial Activity of Some Thiadiazines and 1,2,4-Triazole-3-Thiones Bearing Pyrazole Moiety. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 46, Iss. 1. P. 97-106. <https://doi.org/10.1134/S1068162020010069>
- [14] Синтез та дослідження антимікробної активності деяких піразолозаміщених 7*H*-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів / І. Мирко, Т. Чабан, В. Огурцов, В. Матійчук. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 1. С. 5-13. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11986>
- [15] Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant *Mtb* strains / Z. Li, X. Bai, Q. Deng et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 25, Iss. 1. P. 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.027>



- [16] Niranjana K., Kumar N., Kumar A. Synthesis of triazolothiadiazine derivatives as antioxidant agents. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 7, Iss. 6. P. 120-123.
- [17] Синтез деяких нових N3 заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-онів як потенційних біологічно активних речовин / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, В. С. Матійчук та ін. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 129-134. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170974>
- [18] Approaches for the synthesis, chemical modification and biological properties of N-acylphenothiazines / I. Myrko, T. Chaban, Y. Matiichuk et al. *Current Chemistry Letters*. 2021. Vol. 10, Iss. 4. P. 377-392. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2021.5.005>
- [19] Synthesis, molecular docking and biological properties of novel thiazolo[4,5-b]pyridine derivatives / T. Chaban, Y. Matiichuk, O. Shyyka et al. *Acta Chimica Slovenica*. 2020. Vol. 67, Iss. 4. P. 1035-1043. <http://dx.doi.org/10.17344/acsi.2019.5439>
- [20] Synthesis and biological evaluation of new 4-oxo-thiazolidin-2-ylidene derivatives as antimicrobial agents / T. Chaban, Y. Matiichuk, Z. Chulovska et al. *Archiv der Pharmazie*. 2021. Vol. 354, Iss. 7. P. e2100037. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100037>
- [21] Мнджоян А. Л. Синтезы гетероциклических соединений. Вып. 5. Ереван: АН АрмССР, 1960. 86 с.
- [22] Developmental Therapeutics Program. URL : <http://dtp.nci.nih.gov>
- References**
- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Schirmacher V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International journal of oncology*, 54(2), 407-419. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>
- [3] Al-Mulla, A. (2017). A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141-147.
- [4] Kerru, N., Gummidi, L., Maddila, S., Gangu, K. K., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules*, 25(8), 1909. <https://doi.org/10.3390/molecules25081909>
- [5] Ismail, M. I., Mohamady, S., Samir, N., & Abouzid, K. (2020). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 7H-[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Inhibitors as Antitumor Agents. *ACS omega*, 5(32), 20170-20186. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
- [6] Tardito, S., Bussolati, O., Maffini, M., Tegoni, M., Giannetto, M., Dall'asta, V., Franchi-Gazzola, R., Lanfranchi, M., Pellinghelli, M. A., Mucchino, C., Mori, G., & Marchio, L. (2007). Thioamido coordination in a thioxo-1,2,4-triazole copper(II) complex enhances nonapoptotic programmed cell death associated with copper accumulation and oxidative stress in human cancer cells. *Journal of medicinal chemistry*, 50(8), 1916-1924. <https://doi.org/10.1021/jm061174f>
- [7] Kamel, M. M., & Megally Abdo, N. Y. (2014). Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry*, 86, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>
- [8] Mohamady, S., Gibriel, A. A., Ahmed, M. S., Hendy, M. S., & Naguib, B. H. (2020). Design and novel synthetic approach supported with molecular docking and biological evidence for naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine analogs as potential anticancer inhibiting topoisomerase-IIb. *Bioorganic chemistry*, 96, 103641. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103641>
- [9] Bhatia, R., Rathore, P., & Nayak, S. (2012). Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of 1,2,4 triazole derivatives. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 2(3), 160-165.
- [10] Song, M.-X., Zhang, C. -B., Deng, X.-Q., Sun, Z.-G., & Quan, Z.-S. (2011). Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 6-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Letters in Drug Design & Discovery*, 8(8), 769-773. <https://doi.org/10.2174/157018011796575962>
- [11] Prakash, O., Aneja, D. K., Hussain, K., Lohan, P., Ranjan, P., Aroora, S., Sharma, C., & Aneja, K. R. (2011). Synthesis and biological evaluation of dihydroindeno and indeno [1,2-e] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]thiadiazines as antimicrobial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 46(10), 5065-5073. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.019>
- [12] Pundeer, R., Kiran, V., Prakash, R., Subhash, S., Bhatia, C., Sharma, C., & Aneja, K. α,α-Dibromoacetophenones mediated synthesis of some new 7H-7-alkoxy-3-alkyl/phenyl-6-aryl-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and their antimicrobial evaluation. *Medicinal Chemistry Research*, 21(12), 4043-4052. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9945-1>
- [13] Nayak, S. G., & Poojary, B. (2020). Design, synthesis, in silico docking studies, and antibacterial activity of some thiadiazines and 1,2,4-triazole-3-thiones bearing pyrazole moiety. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 46(1), 97-106. <https://doi.org/10.1134/S1068162020010069>
- [14] Myrko, I. I., Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., & Matiychuk, V. S. (2021). Syntez ta doslidzhennia antymikrobnoi aktyvnosti deiakykh pirazolozamishchenykh 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazyniv [Synthesis and study of antimicrobial activity of some pyrazole-substituted 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines]. *Farmatsevtichnyy chasopys*, (1), 5-13. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11986>
- [15] Li, Z., Bai, X., Deng, Q., Zhang, G., Zhou, L., Liu, Y., Wang, J., & Wang, Y. (2017). Preliminary SAR and biological evaluation of anti-tubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant Mtb strains. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(1), 213-220. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.027>
- [16] Niranjana K., Kumar N., & Kumar A. (2015). Synthesis of triazolothiadiazine derivatives as antioxidant agents. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(6), 120-123.
- [17] Chaban, T. I., Ohurtsov, V. V., Matiichuk, V. S., Honcharenko, O. V., & Chaban I. H. (2019). Syntez deiakykh novykh N3 zamishchenykh 5-hidroksy-7-metyl-3H-tiazolo[4,5-b]pirydy-2-oniv yak potentsiinykh biolohichno aktyvnykh rehovyn [Synthesis of some new N3 substituted 5-hydroxy-7-methyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as potential biologically active substances]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2), 129-134. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170974>
- [18] Myrko, I., Chaban, T., Matiichuk, Y., Arshad, M., & Matiychuk, V. (2021). Approaches for the synthesis, chemical modification and biological properties of n-acylphenothiazines. *Current Chemistry Letters*, 10(4), 377-392. <https://doi.org/10.5267/j.ccl.2021.5.005>
- [19] Chaban, T. I., Matiichuk, Y. E., Shyyka, O. Y., Chaban, I. G., Ogurtsov, V. V., Nektgayev, I. A., & Matiychuk, V. S. (2020). Synthesis, Molecular Docking and Biological Properties of Novel Thiazolo[4,5-b]pyridine Derivatives. *Acta chimica Slovenica*, 67(4), 1035-1043. <http://dx.doi.org/10.17344/acsi.2019.5439>
- [20] Chaban, T., Matiichuk, Y., Chulovska, Z., Tymoshuk, O., Chaban, I., & Matiychuk, V. (2021) Synthesis and biological evaluation of new 4-oxo-thiazolidin-2-ylidene derivatives as antimicrobial agents. *Archiv der Pharmazie*, 354(7), e2100037. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100037>
- [21] Мнджоян А. Л. (1960). *Syntezy heterotsyklycheskykh soedyneniy*. Vypusk 5. [Synthesis of heterocyclic compounds (Vol. 5)]. Erevan: AN ArmSSR. [in Russian].
- [22] Developmental Therapeutics Program. Available online: <http://dtp.nci.nih.gov>