



Синтез 1-нафтиламідів 2-іміно-2H-хромен-3-карбонових кислот та їхній вплив на проліферацію клітинних культур ракових пухлин

I. Є. Билів¹, A.B.C.D.F., С. М. Коваленко², A.B.E., С. В. Баюрка¹, B.E.

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, ²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

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

Мета роботи – пошук нових фармакологічно активних речовин серед похідних 2-іміно-2H-хромен-3-карбонових кислот, а саме синтез 1-нафтиламідів цих кислот і дослідження їхнього впливу на проліферацію ракових клітин.

Матеріали і методи. Здійснено органічний синтез, будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою інструментальних методів аналізу, проведено фармакологічний скринінг.

Результати. Взаємодією 1-нафтиламіну з етилціаноацетатом при нагріванні добуто N-(1-нафтил)ціаноацетамід, який конденсацією із саліциловими альдегідами за умов реакції Кньюенагеля перетворювали на N-(1-нафтил)аміди 2-іміно-2H-хромен-3-карбонових кислот. Реакцію проводили в середовищі 2-пропанолу за наявності піперидину як каталізатора. Досліджено *in vitro* вплив синтезованих сполук на проліферацію клітинних культур найбільш поширених пухлин людини: лейкомії (6 різновидів), раку легенів (9), товстої кишки (7), нирки (8), яєчника (6), простати (2), молочної залози (8), пухлин центральної нервової системи (6), меланоми (8). Ефект оцінювали шляхом порівняння оптичної густини клітинних культур із тестовим барвником (сульфородаміном B) перед експозицією з розчином тестованої сполуки в диметилсульфоксиді та після неї.

Висновки. За даними тестів *in vitro* на клітинних культурах злоякісних пухлин людини встановлено, що найбільшу активність серед синтезованих речовин мають 7-гідрокси-2-іміно-2H-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамід (4d), який істотно пригнічує розвиток більшості культур (GI_{50} 1,5–4,5 мкМ) та за силою дії дорівнює, а для багатьох клітинних культур навіть перевищує дію препарату порівняння, та 6-метокси-2-іміно-2H-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамід (4b), який характеризується значною тропністю та ефективністю щодо клітинних культур раку молочної залози ліній MDA-MB-435 (GI_{50} 0,32 мкМ) та MDA-N (GI_{50} 0,46 мкМ), в рази перевищуючи дію препарату порівняння. Експериментально доведено, що наявність гідроксильної групи в положенні 7 2H-хромену збільшує активність, що корелює з даними наукової літератури щодо здатності схожих амідів до пригнічення активності ферментів групи тирозин-кіназ.

Ключові слова: органічний синтез, 2-іміно-2H-хромен, кумарин-3-карбонова кислота, 1-нафтиламід, антипроліферативна активність, протипухлинні агенти.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 2(51). С. 130-137

Synthesis of 2-imino-2H-chromene-3-carboxylic acids 1-naphthylamides and their effect on the proliferation of cancer cell lines

I. Ye. Bylov, S. M. Kovalenko, S. V. Baiurka

Aim. The study aimed to identify new pharmacologically active compounds among derivatives of 2-imino-2H-chromene-3-carboxylic acids, specifically through the synthesis of 1-naphthylamides of these acids and evaluation of their effects on cancer cell proliferation.

Materials and methods. Organic synthesis was performed, and the structures of the synthesized compounds were confirmed using instrumental analytical techniques. Pharmacological screening was subsequently conducted.

Results. N-(1-naphthyl)cyanoacetamide was obtained by reacting 1-naphthylamine with ethyl cyanoacetate under heating. This intermediate was then converted into N-(1-naphthyl)amides of 2-imino-2H-chromene-3-carboxylic acids via Knoevenagel condensation with salicylic aldehydes. The reaction was carried out in 2-propanol with piperidine as a catalyst. The *in vitro* antiproliferative activity of the synthesized compounds was tested against cell lines of common human tumors: leukemia (6 lines), lung cancer (9), colon cancer (7), renal cancer (8), ovarian cancer (6), prostate cancer (2), breast cancer (8), CNS tumors (6), and melanoma (8). Activity was assessed by comparing the optical density of cell cultures stained with sulforhodamine B before and after exposure to the test compounds dissolved in dimethyl sulfoxide.

Conclusions. *In vitro* testing revealed that 7-hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-[N-(1-naphthyl)]carboxamide (4d) exhibited the highest activity, significantly inhibiting the growth of most cultures (GI_{50} 1.5–4.5 μ M), with potency equal to or exceeding that of the reference drug.

ARTICLE INFO

UDC 547.814.1'298.1.057:615.277.3

DOI: 10.14739/2409-2932.2026.2.355802

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):130-137

Keywords: organic synthesis, 2-imino-2H-chromenes, coumarin-3-carboxylic acid, 1-naphthylamides, antiproliferative activity, antitumor agents.

Received: 30.03.2026 // Revised: 20.05.2026 // Accepted: 28.05.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Furthermore, 6-methoxy-2-imino-2*H*-chromene-3-[N-(1-naphthyl)]carboxamide (4b) showed pronounced selectivity and efficacy against breast cancer cell lines MDA MB 435 (GI_{50} 0.32 μ M) and MDA N (GI_{50} 0.46 μ M), surpassing the reference drug severalfold. These findings experimentally confirm that the presence of a hydroxyl group at the 7th position of the 2*H*-chromene ring enhances activity, consistent with literature reports on the ability of related amides to inhibit tyrosine kinase enzymes.

Keywords: organic synthesis, 2-imino-2*H*-chromenes, coumarin-3-carboxylic acid, 1-naphthylamides, antiproliferative activity, antitumor agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):130-137

У попередніх роботах доведено, що аміді 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонових кислот (кумарин-3-карбонових кислот) та їхні 2-іміно аналоги характеризуються протизапальною [1] та протимікробною [2] діями. За даними фахової літератури, окремі аміді цих кислот є селективними інгібіторами ацетилхолін естерази [3], моноаміноксидази В [4], фактора XII згортання крові [5] та мають фунгіцидну дію [6,7].

Кумарин та його похідні успішно використовують в експериментальній онкології. Відомо, що він пригнічує розвиток клітинних культур пухлин нирки, карциноми простати, раку молочної залози, а також меланоми [8]. За даними, що отримали U. S. Weber et al., кумарин та 7-гідроксикумарин активні також щодо кишкової карциноми (Caco-2), гепатоми (HepG2) та лімфобластоми (CCRF CEM) [9].

Щодо можливих механізмів впливу похідних 2*H*-хромену на проліферацію новоутворень отримано різні дані. Доведено, що 2-іміно-2*H*-хромен-3-карбоксаміді здатні до активної взаємодії з ферментами групи тирозинкіназ [10,11]. Відомо, що активність істотно залежить від розташування та кількості гідроксильних груп. Найбільш активними є аміді **I** (рис. 1) з двома гідроксильними групами в 5(7)-положенні кумаринового ядра та гідроксильом в 3' або 4' положеннях фенолу в амідній групі [11]. Отримано також дані про вплив окремих похідних кумарин-3-карбоксамідів на апоптоз (сполука **II**, рис. 1) [12] та ангіогенез у новоутвореннях [13].

Останнім часом опубліковано кілька праць про вплив похідних 2*H*-хромен-3-карбонових кислот на проліферацію клітинних культур злоякісних пухлин людини (рис. 1). Наприклад, показано, що амід **III** пригнічує розвиток культур НСТ та A2780 [14], сполука **IV** активна щодо культур НСТ-116, MDA-MB-231, HepG2 та MCF-7 [12], амід **V** пригнічує розвиток культур HepG2 та HeLa [15], амід **VI** пригнічує розвиток культури HeLa [16], сполука **VII** впливає на проліферацію клітин HeLa та MCF-7 [17], а естер **VIII** – MCF-7, HepG2, НСТ-116 та HeLa [18].

Отже, доцільним є дослідження протипухлинної дії похідних 2*H*-хромен-3-карбонових кислот, оскільки можливість варіації замісників у двох циклах системи зумовлює здатність цих речовин активно взаємодіяти з різноманітними білковими мішенями та впливати на різні етапи онкогенезу.

Мета роботи

Пошук нових фармакологічно активних речовин серед похідних 2-іміно-2*H*-хромен-3-карбонових кислот, а саме синтез 1-нафтиламідів цих кислот і дослідження їхнього впливу на проліферацію ракових клітин.

Матеріали і методи дослідження

Усі розчинники та реагенти одержано з комерційних джерел. Інфрачервоні (ІЧ) спектри вимірювали на спектрофотометрі Specord M80 у таблетках KBr (концентрація

1

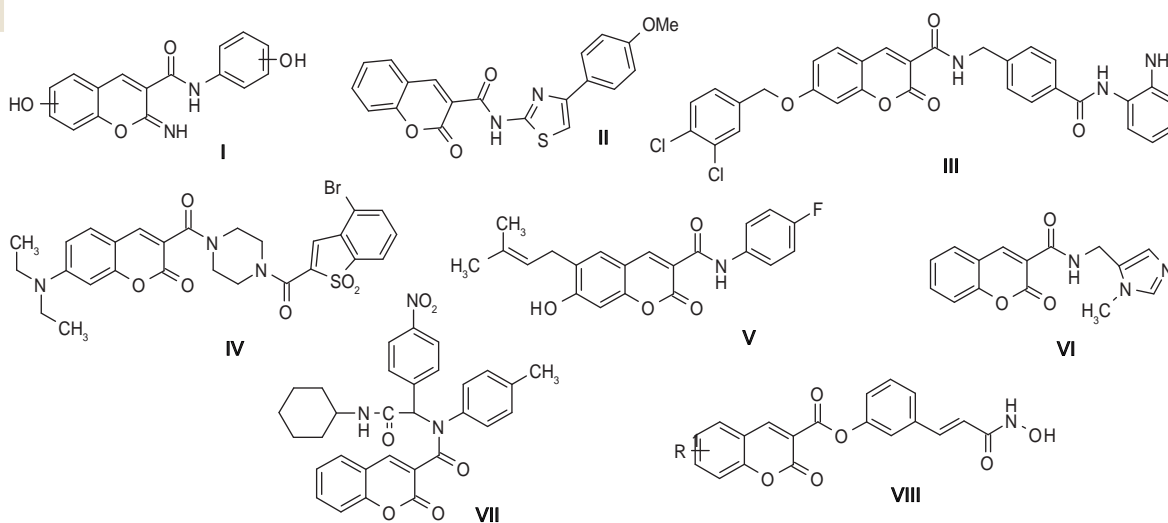
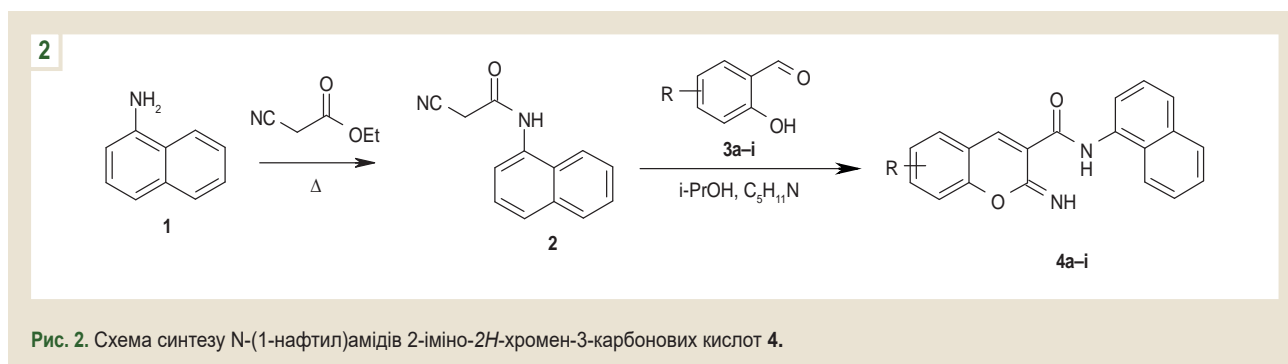


Рис. 1. Приклади біологічно активних похідних 2-іміно(оксо)-2*H*-хромен-3-карбонових кислот.



речовини 1 %). Спектри ^1H ЯМР записано на приладі Varian WXR-400 в ДМСО- d_6 (якщо не наведено інший розчинник), внутрішній стандарт – ТМС. Температуру плавлення визначали на приладі Кофлера.

Вплив синтезованих сполук на проліферацію клітинних культур людських пухлин вивчали в Національному інституті раку США (NCI) за стандартною методикою [19] у 1996–2000 роках. У первинному скринінгу сполуки тестують на трьох клітинних культурах: раку легенів (NCI-H460), раку молочної залози (MCF7), пухлини мозку (SF-268). Якщо речовина виявляє активність, її тестують на панелі з 60 клітинними культурами: лейкемії (6 ліній), раку легенів (9), товстої кишки (7), нирки (8), яєчника (6), простати (2), молочної залози (8), пухлин центральної нервової системи (6), меланоми (8). Протираковий ефект оцінювали за цитопатичним впливом тестованої речовини на проліферацію клітинних культур пухлин. Метод передбачає порівняння оптичної густини клітинних культур із тестовим барвником (сульфородаміном Б) перед експозицією з розчином тестованої сполуки в диметилсульфоксиді та через 48 годин.

Показовим у цьому експерименті є значення відсотка росту клітинної культури, що обчислюють за даними вимірювань оптичної густини: D_0 – оптична густина середовища перед експозицією клітин; $D_{\text{тест}}$ – оптична густина середовища після 48-годинної експозиції клітин зі сполукою, яку тестують; $D_{\text{контр}}$ – оптична густина середовища після 48-годинної експозиції клітин без додавання сполуки, яку тестують.

Залежно від результатів тесту обчислення відсотка росту (ВР) здійснюють за формулами:

$$\text{ВР} = 100 \times (D_{\text{тест}} - D_0) / (D_{\text{контр}} - D_0),$$

якщо $(D_{\text{тест}} - D_0) \geq 0$ (1),

$$\text{ВР} = 100 \times (D_{\text{тест}} - D_0) / D_0,$$

якщо $(D_{\text{тест}} - D_0) < 0$ (2).

За обчисленими відсотками росту для 5 молярних концентрацій тестованої сполуки будують графік залежності ВР від концентрації речовини для кожної клітинної культури пухлин. За даними графіка отримують три характеристичні константи: PP_{50} (GI_{50}) – пригнічення росту 50 % клітин (концентрація, за якої ВР дорівнює 50); ППР (TGI) – повне пригнічення росту клітин (концентрація, за

якої ВР дорівнює 0); ЛК_{50} (LC_{50}) – летальна 50 % концентрація (концентрація, за якої ВР дорівнює -50).

Результати

Взаємодією 1-нафтиламіну **1** з етилціаноацетатом при нагріванні отримано N-(1-нафтил)ціаноацетамід **2**, який конденсацією із саліциловими альдегідами **3a-i** за Кнью-венгелем [11] перетворювали на N-(1-нафтил)аміди 2-іміно-2H-хромен-3-карбонових кислот **4a-i** (рис. 2). Реакцію проводили в середовищі 2-пропанолу за наявності піперидину як каталізатора.

Отримані сполуки – жовті або жовтуваті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках (діоксані, бутанолі-1, пропанолі-2). Їхні фізико-хімічні властивості наведено в таблиці 1.

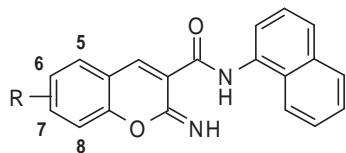
ІЧ-спектри 2-іміно-2H-хромен-3-N-R-карбоксамідів **4** (табл. 1) характеризуються наявністю розширених смуг валентних коливань $\nu_{\text{N-H}}$ у межах 3330–3040 cm^{-1} , інтенсивної смуги валентних коливань $\nu_{\text{C=O}}$ амідної групи в межах 1690–1660 cm^{-1} та смуги помірної інтенсивності в межах 1610–1565 cm^{-1} коливань $\nu_{\text{C-C}}$. В ІЧ-спектрі 7-діетиламіно-2-імінокумарину **4f** – смуга помірної інтенсивності при 2964 cm^{-1} . В ІЧ-спектрі 7-гідроксизаміщеної сполуки **4d** наявна широка смуга середньої інтенсивності валентних коливань зв'язку O-H ($\nu_{\text{O-H}}$) при 3186 cm^{-1} .

Спектр ^1H ЯМР 2-іміно-2H-хромен-3-карбоксаміду **4a** характеризується наявністю 7 сигналів ароматичних протонів нафталенового радикалу в амідній групі, які перекриваються із 4 сигналами протонів бензенного циклу 2H-хромену (табл. 2). Введення різних замісників у ядро 2H-хромену призводить до зміни мультиплетності сигналів протонів та зсуву їх у більш слабкі або сильні поля залежно від електронної природи цих замісників. Крім того, з'являються сигнали протонів самого замісника.

Отже, за результатами аналізу даних ^1H ЯМР-спектрів, для сполук **4** (табл. 2) характерними є дещо розширені сигнали протона NH амідної групи – трохи більше ніж 13 м. ч. та іміногрупи – близько 9 м. ч., а також синглетний сигнал протона H_4 хроменого ядра у діапазоні 9,3–8,5 м. ч.

При реєстрації спектра ^1H ЯМР амідів **4** в CDCl_3 з додаванням CF_3COOD якість спектрів покращується через більшу розчинність, але при цьому стає неможливою реєстрація сигналів кислих протонів (NH амідної та іміногруп) через швидкий дейтерообмін.

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 2-іміно-2H-хромен-3-карбоксамідів 4



Сполука	R	Вихід, % (*)	Молекулярна формула, М. М.	T _{пл} , °C	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹				
					v _{N-H}	v _{C-H}	v _{C=O}	v _{C=N}	v _{C=C}
4a	H	93 (діоксан)	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ 314,35	251–53	3291 3053	3013	1678	1636	1605
4b	6-OCH ₃	86 (2-пропанол)	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ 344,37	188-90	3319 3038	3012	1684	1632	1564
4c	6-Cl	82 (1-бутанол)	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ 348,79	183-4	3318 3042	3018	1688	1640	1564
4d	7-OH	78 (1-бутанол)	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ 330,35	230–31	3319 3050**	3006	1666	1633	1601
4e	7-OCH ₃	81 (1-бутанол)	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ 344,37	192-94	3302 3041	2941	1685	1628	1563
4f	7-N(C ₂ H ₅) ₂	84 (2-пропанол)	C ₂₄ H ₂₄ N ₃ O ₂ 385,47	176–78	3310 3049	2964	1678	1632	1598
4g	6,8-диCl	80 (1-бутанол)	C ₂₀ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ 383,24	239–41	3319 3047	3018	1686	1639	1563
4h	8-OCH ₃	76 (діоксан)	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ 344,37	244-47	3326 3054	3009	1688	1640	1564
4i	5,6-бензо	87 (1-бутанол)	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ 364,41	245-46	3242	3020	1678	1638	1562

*: розчинник для перекристалізації; **: v_{O-H} при 3186 см⁻¹.

Таблиця 2. Дані спектрів ¹H ЯМР 2-іміно-2H-хромен-3-карбоксамідів 4

Сполука	Хімічний зсув, δ, м. ч.				Інші протони
	-NH- (розш.с.)	=NH (розш.с.)	(1H, с, H _d)	H _{аром}	
4a*	–	–	9,33	8,06 (1H, т), 8,00–7,93 (3H, м), 7,81–7,70 (3H, м), 7,58–7,53 (4H, м)	–
4f	13,12	8,78	8,47 (2H, м), 8,26 (1H, д), 7,98 (1H, д), 7,72 (1H, д), 7,63–7,52 (4H, м), 6,68 (1H, д), 6,42 (1H, с)	3,48 (4H, к, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 1,18 (6H, т, N(CH ₂ CH ₃) ₂)	
4h	13,18	9,11	8,60	8,41 (1H, д), 8,20 (1H, д), 7,84 (1H, д), 7,68–7,42 (4H, м), 7,32–7,18 (3H, м)	3,94 (3H, с, OCH ₃)
4i	13,30	9,26 (2H, розш. с.)		8,48 (2H, м); 8,28–8,16 (2H, м); 8,07–7,91 (2H, м); 7,78–7,46 (7H, м)	–

*: спектр зареєстровано в CDCl₃ з додаванням CF₃COOD.

Обговорення

Результати первинного скринінгу показали, що аміді 4a, 4c, 4e, 4h та 4i не мали істотного впливу на проліферацію всіх трьох клітинних культур пухлин і лише почасті пригнічували розвиток клітин пухлини молочної залози лінії MCF-7 (сполука 4c – істотно). Інші речовини, за результатами первинного скринінгу, використано у до-

слідженні на повній панелі з 60 клітинними культурами. Результати тестів сполук 4 наведено в таблицях 3–5; для порівняння наведено дані тестування протиухлинного препарату 6-меркаптопурину (6-МП).

За даними, що наведено в таблиці 3, лише амід 4d в ефективних концентраціях пригнічував розвиток використаних під час експерименту клітинних культур лей-

Таблиця 3. Пригнічення розвитку клітинних культур пухлин*

Сполука	Клітинні культури лейкемії						
	CCRF-CEM	HL-60 (ТВ)	K-562	MOLT-4	RPMI-8226	SR	
4b	2,33	23,7	0,53	14,1	–	0,29 (28,5)	
4d	1,52 (4,16) [17,2]	1,58 (5,99)	3,20 (18,3)	2,54 (12,5)	4,44	2,25 (7,83)	
4g	–	–	–	–	–	–	
4h	2,49 (7,61) [68,1]	12,5	28,0	16,9	10,0 (53,3)	91,6	
6-МП	1,22	2,30	0,35	1,51	1,75	1,27	
Сполука	Клітинні культури пухлин центральної нервової системи						
	SF-268	SF-295	SF-539	SNB-19	SNB-75	U251	
4b	25,9	5,41 (25,4) [70,8]	15,3	15,3 (48,0)	10,2 (32,9)	13,0 (50,2)	
4d	1,79 (34,0)	3,83 (15,1) [48,3]	–	4,67 (47,5)	1,82 (5,96) [51,2]	3,52 (13,1) [48,0]	
4g	–	46,5	73,0	52,9	–	48,4	
4h	15,0	24,5	–	36,0	3,48 (13,1) [60,4]	3,91 (13,4) [41,4]	
6-МП	4,03	5,36	2,38	–	7,93	11,7	
Сполука	Клітинні культури раку яєчника						
	IGROV1	OVCAR-3	OVCAR-4	OVCAR-5	OVCAR-8	SK-OV-3	
4b	–	10,4 (30,8) [91,6]	15,5 (40,3)	41,3	–	15,5 (92,7)	
4d	2,87 (12,9) [67,1]	2,84 (7,77) [44,2]	3,48 (26,1)	7,65 (25,5) [72,6]	3,56 (15,2) [56,7]	3,57 (14,2) [46,7]	
4h	4,86 (21,0) [80,8]	3,86 (16,0) [54,0]	2,32 (5,13) [14,1]	19,7	4,10 (19,2) [75,5]	15,5 (60,3)	
6-МП	8,59	0,71	7,11	7,85	2,44	0,97	
Сполука	Клітинні культури раку товстої кишки						
	COLO 205	HCC-2998	HCT-116	HCT-15	HT29	KM-12	SW-620
4b	–	58,8	27,6	1,61	15,1	27,7	7,57
4d	17,0 (41,6)	2,17 (6,41) [23,5]	2,91 (11,6) [34,0]	2,13 (8,60) [29,6]	5,64 (22,0) [67,4]	3,53 (13,1) [72,9]	2,51 (33,1)
4h	15,9	5,62 (35,5)	4,36 (22,8)	11,6	35,0	50,1	3,00 (26,2)
6-МП	4,68	3,49	2,33	4,38	3,98	7,31	6,82

*: GI₅₀ (TGI), [LC₅₀], мкМ (концентрації наведені лише у випадку, якщо вони <100 мкМ).

кемії. Більшість клітинних культур пухлин центральної нервової системи виявились доволі чутливими до невеликих концентрацій аміду **4d**, вибірково – до амідів **4b** і **4h**.

Сполуки **4d** та **4h** характеризуються значною активністю щодо клітинних культур раку яєчника, які застосовані в експерименті (табл. 3). Зауважимо, що ці сполуки спричиняють регресію більшості пухлинних культур цього типу раку.

Наведені дані свідчать, що клітинні культури раку товстої кишки є чутливими лише до ефективних концентрацій аміду **4d**, який може спричинити не лише регресію пухлинних клітин, але й їх часткову загибель.

Клітинні культури меланоми були чутливими лише до ефективних концентрацій аміду **4d**, який може викликати не лише їх регресію, але й часткову загибель.

За даними, що наведені в таблиці 4, більшість різновидів пухлин нирки виявились найбільш чутливими до

аміду **4d**, який характеризувався також досить ефективними летальними концентраціями. Амід **4h** пригнічував проліферацію клітин у дещо вищих концентраціях, але також чинив летальну дію. Дія аміду **4b** поступалась і за рівнем, і за широтою впливу.

Рак молочної залози – найбільш перспективний різновид пухлин для терапії синтезованими сполуками (табл. 4). Якщо амід **4d** пригнічував розвиток більшості культур і викликав їхню часткову регресію у концентраціях на рівні (або менше), ніж у препараті порівняння, то активність аміду **4b** щодо культур MDA-MB-435 та MDA-N значно перевищує дію 6-меркаптопурину. Дія аміду **4h** поступалась і за рівнем, і за широтою впливу.

Значний вплив на більшість клітинних культур недрібноклітинного раку легенів мав амід **4d**, який спричиняв також регресію більшості пухлин цього типу. Клітинні

Таблиця 4. Пригнічення розвитку клітинних культур пухлин*

Сполука	Клітинні культури меланоми							
	LOX IMVI	MALME-3M	M14	SK-MEL-2	SK-MEL-28	SK-MEL-5	UACC-257	UACC-62
13	–	8,65 (49,8)	17,9	18,9	–	–	32,0	2,47 (17,1) [48,0]
4d	4,32 (16,3) [56,1]	0,16 (6,18)	4,33 (83,4)	4,78 (32,5)	–	3,90 (14,7) [41,0]	8,29 (29,5) [46,4]	2,34 (8,26) [37,3]
4g	30,5	38,8	–	–	58,4	43,1	–	63,3
6-МП	0,35	4,28	0,67	5,80	–	8,59	14,2	1,63
Сполука	Клітинні культури пухлин нирки							
	786-0	A498	ACHN	CAKI-1	RFX 393	SN12C	TK-10	UO-31
4b	11,8 (28,0) [66,3]	13,2 (39,2)	25,5	29,5	4,69 (20,0) [58,5]	37,8	19,8 (51,1)	13,0 (30,5) [71,6]
4d	2,93 (13,3) [44,8]	6,0 (19,0) [51,3]	3,51 (13,0) [56,4]	4,17 (15,0) [46,2]	2,96 (11,5) [44,6]	2,57 (11,8) [62,9]	3,00 (7,08) [34,2]	3,44 (17,5) [71,0]
4h	11,3 (29,0) [74,1]	13,0(29,4) [66,6]	4,76 (18,1) [61,7]	13,5 (45,8)	18,5 (65,6)	5,63 (24,9) [97,0]	2,46 (5,12) [12,2]	30,1
6-МП	1,87	57,4	6,30	2,35	27,2	22,6	1,82	6,52
Сполука	Клітинні культури молочної залози							
	MCF-7	NCI/ADR-RES	MDA-MB-231/ ATCC	HS 578T	MDA-MB-435	MDA-N	BT-549	T-47 D
4b	5,71 (63,9)	25,8	26,0 (79,1)	30,2 (72,1)	0,32 (11,1) [62,0]	0,46 (18,8)	55,8	23,6
4d	2,84 (11,9) [59,4]	1,62 (3,97) [9,74]	2,39 (7,06) [32,8]	0,53 (6,10)	1,95 (5,29)	1,73 (7,93)	1,60 (8,36) [44,8]	3,23 (12,6)
4h	28,7	5,17 (27,3)	8,42 (29,0) [96,9]	4,52 (28,3)	34,4	45,6	43,7	4,82 (20,3) [94,3]
6-МП	1,40	3,18	16,4	15,7	1,40	1,50	–	2,68

*: GI_{50} (TGI), $[LC_{50}]$, мкМ (концентрації наведено лише у разі, якщо вони <100 мкМ).

Таблиця 5. Пригнічення розвитку клітинних культур пухлин*

Сполука	Клітинні культури раку легенів								
	A549 / ATCC	EKVX	HOP-62	HOP-92	NCI-H226	NCI-H23	NCI-H322M	NCI-H460	NCI-H522
4b	25,1	38,1	11,0 (26,9) [66,3]	–	25,5	29,4	56,7	3,95	–
4d	3,42 (18,5)	2,45 (6,76) [41,8]	5,20 (19,3) [54,0]	2,14 (6,32) [41,6]	3,17 (9,10) [81,2]	2,32 (8,49) [38,1]	4,25 (21,3)	3,80 (42,6)	0,95 (3,50)
6-МП	27,7	–	1,70	2,60	51,5	3,74	7,69	5,60	1,66
Сполука	Клітинні культури раку простати								
	PC-3				DU-145				
4b	12,3 (31,1) [78,5]				24,0				
4d	3,05 (10,2) [35,4]				3,00 (9,36) [38,3]				
6-МП	3,81				1,75				

*: GI_{50} (TGI), $[LC_{50}]$, мкМ (концентрації наведені лише у разі, якщо вони <100 мкМ).

культури раку простати виявились чутливими лише до аміду **4d**, частково – до аміду **4b** (табл. 5).

Вплив замісників у бензеновому ядрі 2*H*-хромену є істотним: наявність гідроксильної групи в положенні 7 збільшує активність, що корелює із даними інших дослідників про активність схожих амідів щодо тирозинкінази [11]. Введення метоксигрупи в положення 6 дещо підвищує активність і впливає на тропність дії, особливо щодо окремих культур раку молочної залози.

Отже, за результатами тестів на клітинних культурах злоякісних пухлин людини виявлено, що найбільшу активність серед синтезованих речовин мають такі сполуки, як 7-гідрокси-2-іміно-2*H*-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамід (**4d**), що істотно пригнічує розвиток більшості культур (GI_{50} 1,5–4,5 мкМ) та за силою дії дорівнює, а для багатьох клітинних культур навіть перевищує дію 6-меркаптопурину, та 6-метокси-2-іміно-2*H*-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамід (**4b**), який характеризується значною тропністю та ефективністю щодо клітинних культур раку молочної залози ліній MDA-MB-435 (GI_{50} 0,32 мкМ) та MDA-N (GI_{50} 0,46 мкМ), в рази перевищуючи дію 6-меркаптопурину.

Експериментальна хімічна частина

N-(1-нафтил)ціаноацетамід (2). 7,15 г (0,05 моль) 1-нафтиламіну змішують з 5,3 мл (0,05 моль) етилціаноацетату і кип'ятять протягом 90 хвилин. Після часткового охолодження додають 10 мл 2-пропанолу і повторно кип'ятять протягом 10 хвилин. Після повного охолодження відфільтровують осад, що випав. Висушують і перекристалізують із 2-пропанолу. Вихід – 8,9 г (84 %). $T_{\text{пл}}$ 183–185 °C. ІЧ-спектр: 3249 (NH), 3052 (CH), 2975 (CH), 2258 (C≡N), 1658 (C=O), 1553 (C=C).

2-іміно-2*H*-хромен-3-(N-1-нафтил)карбоксамід (4a). 1,04 мл (0,01 моль) саліцилового альдегіду та 2,12 г (0,01 моль) N-(1-нафтил)ціаноацетаміду **2** розчиняють в 20 мл 2-пропанолу та додають 2–3 краплі піперидину. Розчин інтенсивно розмішують та залишають на 2 години. Осад, що випав, відфільтровують, висушують і перекристалізують із діоксану. Вихід – 2,92 г (93 %).

В аналогічний спосіб отримують сполуки **4b–4i**. Перекристалізують отримані сполуки із 2-пропанолу (**4b**, **4f**), 1-бутанолу (**4c–4e**, **4g**, **4i**) та діоксану (**4h**) (табл. 2).

Висновки

1. Конденсацією N-(1-нафтил)ціаноацетаміду із саліциловими альдегідами за умов реакції Кньюенагеля отримано на N-(1-нафтил)аміди 2-іміно-2*H*-хромен-3-карбонових кислот, будову яких доведено за допомогою інструментальних методів аналізу.

2. Скринінг впливу синтезованих сполук на проліферацію клітинних культур найбільш поширених людських пухлин показав, що найбільшу активність мають 7-гідрокси-2-іміно-2*H*-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамід (**4d**), що суттєво пригнічує розвиток більшості культур (GI_{50} 1,5–4,5 мкМ) та за силою дії дорівнює, а для багатьох

клітинних культур перевищує дію 6-меркаптопурину, та 6-метокси-2-іміно-2*H*-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамід (**4b**), який мав значну тропність і ефективність щодо культур раку молочної залози ліній MDA-MB-435 (GI_{50} 0,32 мкМ) та MDA-N (GI_{50} 0,46 мкМ), в рази перевищуючи дію 6-меркаптопурину.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження впливу синтезованих 2-іміно-2*H*-хромен-3-[N-(1-нафтил)]карбоксамідів на проліферацію клітинних культур пухлин *in vitro* підтверджують доцільність продовження вивчення протипухлинної дії найбільш активних сполук на моделях *in vivo*.

Фінансування

Дослідження здійснено в межах базового фінансування Міністерства охорони здоров'я України та Міністерства освіти і науки України.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Етичне схвалення

Під час підготовки цієї наукової статті Комісія з питань біоетики Національного фармацевтичного університету розглянула матеріали, які в ній наведено, порушень не виявлено (протокол від 04.03.2026 року № 19).

Подяки

Автори висловлюють подяку Drug Synthesis & Chemistry Branch, Developmental Therapeutic Program, Division of Cancer Treatment and Diagnosis National Cancer Institute (USA) за здійснення скринінгу антипроліферативної дії синтезованих сполук.

Відомості про авторів:

Билів І. Є., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0001-7685-465X

Коваленко С. М., д-р хім. наук, професор каф. органічної хімії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2222-8180

Баюрка С. В., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: 0000-0001-7505-6322

Information about the authors:

Bylov I. Ye., PhD, Associate Professor of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kovalenko S. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Organic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Baiurka S. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.



Igor Bylov (Igor Bylov)
orgchem.bylov@gmail.com

References

- Bylov IE, Vasylyev MV, Bilokin YV. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of N-substituted 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxamides and Their 2-iminoanalogs. *Eur J Med Chem.* 1999;34(11):997-1001. doi: 10.1016/S0223-5234(99)00119-1

2. Bylov IE, Zhuravel IO, Bryzyska OA, Kolisnyk SV, Baiurka SV. Synthesis of phenyl esters 2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acids as promising antimicrobial agents. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2024;(3):30-6. doi: [10.32434/0321-4095-2024-154-3-30-36](https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-154-3-30-36)
3. Asadipour A, Alipour M, Jafari M, Khoobi M, Emami S, Nadri H, et al. Novel coumarin-3-carboxamides bearing N-benzylpiperidine moiety as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2013;70:623-30. doi: [10.1016/j.ejmech.2013.10.024](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.024)
4. Mesiti F, Gaspar A, Chavarria D, Maruca, A Rocca R, Martins EG, et al. Mapping Chromone-3-Phenylcarboxamide Pharmacophore: Quid Est Veritas? *J Med Chem*. 2021;64:11169-82. doi: [10.1021/acs.jmedchem.1c00510](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00510)
5. Robert S, Bertolla C, Masereel B, Dogne J-M, Pochet L. Novel 3-Carboxamidocoumarins as Potent and Selective FXIIa Inhibitors. *J Med Chem*. 2008;51(11):3077-80. doi: [10.1021/jm8002697](https://doi.org/10.1021/jm8002697)
6. Çelik-onar H, Bayramoğlu G, Mataraci-kara E. Synthesis and antimicrobially activities of coumarin-3-carboxamide derivatives. *Rev Roum Chim*. 2023;68(1-2):85-9. doi: [10.33224/rrch.2023.68.1-2.08](https://doi.org/10.33224/rrch.2023.68.1-2.08)
7. Yu X, Teng P, Zhang YL, Xu ZJ, Zhang MZ, Zhang WH. Design, synthesis and antifungal activity evaluation of coumarin-3-carboxamide derivatives. *Fitoterapia*. 2018;127(6):387-95. doi: [10.1016/j.fitote.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.03.013)
8. Shaheen HM, Nyemb JN, Segueni N, George J, Patil VR, Batiha GE. Anticancer Properties and Clinical Trials of Coumarins: A Review. *Free Radicals Antioxid*. 2022;12(2):41-8. doi: [10.5530/fra.2022.2.8](https://doi.org/10.5530/fra.2022.2.8)
9. Weber US, Steffen B, Siegers CP. Antitumor activities of coumarin, 7-hydroxycoumarin and its glucuronide in several human tumor cell lines. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol*. 1998;99(2):193-206.
10. Burke TR, Lim B, Marquez VE, Zhen-Hong L, Bolen JB, Stefanova I, et al. Bicyclic compounds as ring-constrained inhibitors of protein – tyrosine kinase p56^{lck}. *J Med Chem*. 1993;36(4):425-32. doi: [10.1021/jm00056a001](https://doi.org/10.1021/jm00056a001)
11. Huang CK, Wu FY, Ai YX. Polyhydroxylated 3-(N-phenyl) carbamoyl-2-iminochromene derivatives as potent inhibitors of tyrosine kinase p60c-src. *Bioorg Med Chem Lett*. 1995;5(20):2423-8. doi: [10.1016/0960-894X\(95\)00422-P](https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00422-P)
12. Koley M, Han J, Soloshonok VA, Mojumder S, Javahershenas R, Makarem A. Latest developments in coumarin-based anticancer agents: mechanism of action and structure-activity relationship studies. *RSC Med Chem*. 2023;15(1):10-54. doi: [10.1039/d3md00511a](https://doi.org/10.1039/d3md00511a)
13. Lakshmi Ranganatha V, Zameer F, Meghashri S, Rekha ND, Girish V, Gurupadaswamy HD, et al. Design, synthesis, and anticancer properties of novel benzophenone-conjugated coumarin analogs. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2013;346(12):901-11. doi: [10.1002/ardp.201300298](https://doi.org/10.1002/ardp.201300298)
14. Rawat A, Vijaya Bhaskar Reddy A. Recent advances on anticancer activity of coumarin derivatives *Eur J Med Chem Rep*. 2022;5:100038. doi: [10.1016/j.ejmcr.2022.100038](https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100038)
15. Phutdhawong W, Chuenchid A, Taechowisan T, Sirirak J, Phutdhawong WS. Synthesis and Biological Activity Evaluation of Coumarin-3-Carboxamide Derivatives. *Molecules*. 2021;26(6):1653. doi: [10.3390/molecules26061653](https://doi.org/10.3390/molecules26061653)
16. Shi J, Lu W, Chen J, Sun L, Yang S, Zhou M, et al. Synthesis, antiproliferative activities, and DNA binding of coumarin-3-formamido derivatives. *Arch Pharm*. 2021;354(2):2000236. doi: [10.1002/ardp.202000236](https://doi.org/10.1002/ardp.202000236)
17. Toolabi M, Basiri A, Yaghouti FD, Safdarian M, Ayati A, Mojaddami A. Coumarin derivatives as potential anticancer agents: Synthesis, antiproliferative activity, apoptosis, and molecular docking studies. *Results Chem*. 2025;16:102442. doi: [10.1016/j.rechem.2025.102442](https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102442)
18. Bhat AA, Kaur G, Tandon N, Tandon R, Singh I. Current advancements in synthesis, anticancer activity, and structure-activity relationship (SAR) of coumarin derivatives *Inorganic Chemistry Communications* 2024;167(9):112605 doi: [10.1016/j.inoche.2024.112605](https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112605)
19. Boyd MR. Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology, Updates*, vol. 3. Philadelphia: Lippincott; 1989:1-12.