

Міністерство освіти і науки України
Львівський національний університет імені Івана Франка



ПРОТИПУХЛИННІ ПЕРСПЕКТИВИ СУЛЬФУРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Монографія

За редакцією професора *А. М. Бабського*

Львів
2022

УДК 615.277.3:547.8

П 83

Автори: А. М. Бабський, В. П. Гренюх, О. С. Заїченко, О. Ю. Ключівська, Л. І. Кобилінська, О. Р. Кулачківський, С. М. Мандзинець, Н. Є. Мігіна, М. Д. Обушак, Ю. В. Остап'юк, Р. Р. Панчук, М. В. Попович, Р. С. Стойка, Н. С. Фінюк, Я. Р. Шалай

Рецензенти: д. б. н., акад. НАН України, проф. С. О. Костерін
(Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, Київ);
д. х. н., акад. НАН України, проф. В. І. Кальченко
(Інститут органічної хімії НАН України, Київ)

Друкується за ухвалою Вченої ради Львівського національного університету імені Івана Франка (протокол № 16/9 від 25 вересня 2021 р.)

П 83 **Противухлинні перспективи сульфуровмісних гетероциклів** : монографія [А. М. Бабський, В. П. Гренюх, О. С. Заїченко та ін.] ; за ред. проф. А. М. Бабського. – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2022. – 112 с. – (Серія “Біологічні Студії”).

ISBN 978-966-613-752-7 (серія)

ISBN 978-617-10-0691-1

Монографія охоплює важливі аспекти досліджень потенційно противухлинної дії сульфуровмісних гетероциклів на молекулярному, субклітинному, клітинному та органічному рівнях організації. Встановлено, що новосинтезовані похідні 2-аміно-5-бензилтіазолу є ефективними інгібіторами клітинного циклу у фазі G2/M ракових клітин ліній U251 і T98G гліобластоми людини та лінії MDA231 аденокарциноми молочної залози людини. Виявлено сполуку цитотоксичну щодо медикаментозно стійкої сублінії клітин HL-60/ADR гострого промієлоцитарного лейкозу людини. Поряд із тим, похідні тіазолу були малотоксичні щодо псевдонормальних ембріональних клітин нирки людини та клітин шкіри – кератиноцитів. Похідні 2-аміно-5-бензилтіазолу також індукують мітохондріальний механізм апоптозу в гліомних клітинах ліній U251 і T98G та лейкозних клітинах ліній HL-60 і K562. Дія досліджуваних похідних тіазолу важливим чином скерована також на активність ферментів антиоксидантної системи клітин лімфоми. Ці речовини призводять до підвищення активності супероксиддисмутази у клітинах лімфоми та знижують активність каталази і глутатіонпероксидази, що може зумовлювати токсичне накопичення H₂O₂ у пухлинних клітинах і спричиняти розриви ДНК, апоптоз і зниження інтенсивності гліколізу. Ці ключові ферменти антиоксидантного захисту можуть бути мішенями для противухлинних препаратів, оскільки зміни ферментативної активності впливатимуть на рівень вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ, які можуть бути токсичними для ракових клітин. З іншого боку похідні тіазолу в концентраціях рівновеликих значенню IC₅₀ для пухлинних клітин і навіть у десять разів вищих не проявляли цитотоксичної та генотоксичної активності в ана-телофазному тесті. Похідні на основі 4-тіазолідинону мають антинеопластичну активність *in vitro* та противухлинну активність *in vivo*. Окрім противухлинної активності, похідні 4-тіазолідинону здатні знижувати рівень вільних радикалів, який є важливим для інактивації шкідливих вільнорадикальних метаболітів у біологічних системах. Оскільки досліджувані похідні тіазолу виявляють високу селективну цитотоксичність стосовно пухлинних клітин і суттєво менше впливають на неракові клітини, то ці речовини є перспективними як противухлинні препарати і надалі можуть бути використані для доклінічних досліджень.

Для біологів, хіміків і медиків, яких цікавлять проблеми онкології та пошук нових противухлинних препаратів, а також для студентів і аспірантів медико-біологічного профілю.

УДК 615.277.3:547.8

ISBN 978-966-613-752-7 (серія)

ISBN 978-617-10-0691-1

© А. М. Бабський, В. П. Гренюх,
О. С. Заїченко та ін., 2022

© Львівський національний
університет імені Івана Франка, 2022

ЗМІСТ

Від редактора	4
Список прийнятих скорочень	6
<i>Ю. В. Остап'юк, М. Д. Обушак</i> Синтез похідних 2-амінотіазолу	7
<i>Н. С. Фінюк, Р. Р. Панчук, Р. С. Стойка</i> Вплив сульфуровмісних сполук на клітинний цикл пухлинних клітин	21
<i>Н. С. Фінюк, О. Ю. Ключівська, Р. С. Стойка</i> Індукція апоптозу сульфуровмісними сполуками в пухлинних клітинах	27
<i>Я. Р. Шалай, М. В. Попович, С. М. Мандзинець, А. М. Бабський</i> Роль вільнорадикальних процесів у антинеопластичній активності похідних тіазолу	41
<i>Я. Р. Шалай, Н. С. Фінюк, М. В. Попович, С. М. Мандзинець, А. М. Бабський</i> Аналіз імовірних побічних ефектів похідних тіазолу	49
<i>В. П. Гренюх, А. М. Бабський</i> Біоенергетичні процеси у мітохондріях ракових клітин	57
<i>Н. С. Фінюк, Н. Є. Мітіна, О. С. Заїченко, Р. С. Стойка</i> Антинеопластична активність <i>in vitro</i> похідного бензилтіазолу в комплексі з полімерними носіями	71
<i>Я. Р. Шалай, С. М. Мандзинець, М. В. Попович, В. П. Гренюх, О. Р. Кулачковський, А. М. Бабський</i> Вплив похідного тіазолу на ультраструктуру клітин лімфоми Немет–Келнера	81
<i>Л. І. Кобилінська</i> Характеристика похідних 4-тіазолідинону й аналіз їхньої протипухлинної активності	85
<i>Р. С. Стойка</i> Гетероциклічні сполуки: підсумки і перспективи	101

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ: ПІДСУМКИ І ПЕРСПЕКТИВИ

Щоб оцінити світові тенденції в розвитку досліджень, присвячених гетероциклічним сполукам для біомедичного використання, доцільно проаналізувати інформацію, наявну в базі даних: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=heterocyclic+compounds>. Станом на 20.11.2021 р., у цій базі числяться 3 220 673 наукові статті, з них 149 897 статей присвячені гетероциклічним сполукам природного походження, тобто чітко переважають синтетичні гетероциклічні сполуки. Серед статей по всіх гетероциклічних сполуках 463 721 стаття стосується ліків на базі цих сполук, зокрема, 14 759 статей присвячені протипухлинним лікам. Цікаво відзначити, що серед статей, присвячених природним гетероциклічним сполукам, відсоток статей, що стосуються ліків, значно вищий, а саме 84 152 статті зі 149 897 статей (близько 60 %). Тобто природа значно випереджає органічний синтез на шляху створення ліків на основі гетероциклічних сполук, хоча в природі цей шлях триває не до порівняння довше, але він нічого їй не коштує, бо це еволюційний процес. Дослідники, що займаються створенням нових гетероциклічних сполук, не мають стільки часу, як природа, і потребують значних капіталовкладень.

Одним із перспективних підходів на цьому шляху є створення нових гібридних гетероциклічних сполук, про які згадується в 46 363 статтях. Цікаво, що тут поєднання ключових слів “hybrid heterocyclic compounds AND drugs” відмічено в 23 081 статті, а це становить практично 50 % від усіх статей. Це свідчить про важливість такого методичного підходу у створенні гетероциклічних сполук для потреб медицини. Є два основних методичних підходи в синтезі гібридних гетероциклічних сполук: 1) структурна модифікація гетероциклічних кілець і/чи функціональних груп при них; 2) приєднання до гетероциклічних сполук інших органічних або мінеральних речовин.

Серед відомих гетероциклічних сполук чільне місце займають тіазоли (thiazoles – 102 006 статей, серед яких медикаментозним чинникам присвячено 17 826 статей, із них протипухлинним лікам – 2 181 стаття, а протизапальним – 6 932 статті). У нашій монографії головну увагу було звернено на сульфуровмісні

гетероцикли (sulphur-containing heterocycles) – 523 статті, з них медикаментам присвячені 67 статей. Така порівняно мала кількість статей на цю тему свідчить про недостатню вивченість цих гетероциклічних сполук і створення потенційних ліків на їхній основі.

Як згадано вище, протипухлинний потенціал похідних тiazолу є найвищим, що може бути пов'язане зі структурним різноманіттям похідних тiazолу, що відповідає за їх специфічну протипухлинну активність. Відомі кілька класів похідних тiazолу, таких як основи Шиффа, а також моно-, ди-, три- і гетероциклічні замісники, які мають протипухлинну активність. Розроблено молекулярне моделювання цих сполук, що передбачає посилення протипухлинної активності модифікованих структур. Синтетична хімія тiazолів, головним чином, націлена на посилення їхньої цитотоксичності [Shweta *et al.* 2018].

За більшістю прогнозів, у найближчі роки рак стане основною причиною смертності в світі [WHO, 2020], тому створення нових протипухлинних засобів належить до найактуальніших досліджень у фармацевтичній хімії. Тiazольне кільце – принципово важливий структурний каркас у молекулах багатьох медикаментів, тому хіміки-органіки, які розробляють сполуки, потенційно важливі для медицини, синтезують велику кількість нових гетероциклічних сполук із кількома реакційними сайтами. Нові сполуки тiazолу, корисні для створення нових ліків, описані у численних патентах [Morigi *et al.*, 2015], в яких також розглядаються потенційні молекулярні мішені цих сполук, важливі для прояву їхньої біологічної активності.

Для синтезу відомої п'ятичленної гетероциклічної структури тiazолу розроблено різні методи. Проведені роботи над модифікацією тiazолового кільця дали змогу створити нові каркаси, які діють як антиоксидантні, знеболювальні, протизапальні, антимікробні, протигрибкові, противірусні, сечогінні, протисудомні, нейропротекторні чи протипухлинні чинники. Велика увага дослідників приділяється чинникам із цитотоксичною дією, але меншими негативними побічними ефектами, що дуже важливо для протипухлинних препаратів [Leoni *et al.*, 2014]. Зареєстровано численні патенти, присвячені похідним тiazолу, здатним інгібувати фосфатидилінозитол-3-кіназу та інші протеїнкінази і модулювати активність ензимів, пов'язаних з клітинним метаболізмом і проліферацією. Велику кількість патентів зареєстровано на похідні тiazолу із фармакологічною активністю щодо специфічних клітинних рецепторів [Leoni *et al.*, 2014].

Проведено серію робіт із синтезу різних заміщених похідних тiazолу, зокрема, встановлено, що 2-заміщений амініотiazоліловий фрагмент забезпечує протизапальну активність тiazолів, яку за силою можна порівняти з активністю індометацину чи аспірину [Franklin *et al.*, 2008; Deb *et al.*, 2014].

Побічні ефекти і стійкість клітин до протипухлинних ліків, що використовуються нині, створюють нагальну потребу у створенні нових препаратів із низькими побічними ефектами та високою селективністю. 1,2,3-Триазол є привілейованим будівельним матеріалом для розробки нових протипухлинних засобів, і деякі його похідні вже застосовують у клініці або під час клінічних випробувань

для лікування онкохворих [Zhi *et al.*, 2019]. Важливе місце тут займають гібридні молекули, про які мова піде далі. З'ясовано, що гібридизація каркаса 1,2,3-триазолу з іншими протипухлинними фармакофорами може забезпечити набуття ними цінних терапевтичних властивостей, зокрема, для лікування онкохворих із пухлинами, резистентними до ліків [Zhi *et al.*, 2019].

Дуже корисним для синтезу 2-заміщених похідних амініотіазолу із карбоновими кислотами (у вигляді складного ефіру) вважають метод мікрохвильового опромінення, який є простим, не потребує багато часу для проведення реакції та забезпечує високий вихід продукту [Attimarad *et al.*, 2017].

Синтезовано низку 4-заміщених 1H-піразолінів [Shaaban *et al.*, 2012] з високою здатністю до інгібування росту злоякісних клітин різних ліній *in vitro* [Havrylyuk *et al.*, 2009] й ефективністю лікування та/або профілактики раку багатьох типів.

За Програмою Національного інституту раку (США) перевірено цитотоксичну дію низки піразоліновмісних бензimidазолів щодо 60 ліній пухлинних клітин [Shaharyar *et al.*, 2009]. Найвищу активність тут продемонструвала сполука 31, що мала високу селективність щодо клітинних ліній лейкозу CCRF-CEM і RPMI-8226 (GI50 становив 2,23 і 2,76 мкМ, відповідно). Оцінено протипухлинну активність та інгібувальний вплив похідних 32 і 33 1-ацетил-3,5-дифеніл-4,5-дигідро-(1H)-піразолу на пухлинні клітини множинною медикаментозною стійкістю (multi-drug resistance, MDR), що опосередковується Р-глікопротеїном (продукт гена *mdr1*) на поверхні клітин. Цей глікопротеїн надає раковим клітинам стійкості до протипухлинних ліків [Manna *et al.*, 2002, Kobayashi *et al.*, 1994], зменшуючи їхнє накопичення у клітинах. Обидві сполуки 32 і 33 є ефективними блокаторами активності білка-транспортера MDR1.

Трансформуючий фактор росту β -типу (TGF- β) є привабливою молекулярною мішенню для дії протипухлинних чинників, оскільки він може брати участь у регуляції апоптозу, зокрема, пухлинних клітин. Синтезовано похідні дигідропіразолів, що діяли як інгібітори передачі сигналу TGF- β [Sawyer *et al.*, 2002]. Вони мали значення IC₅₀ нижче 20 мкМ для рецептора TGF- β типу I.

Протипухлинну дію піразолінів описано і в інших роботах [Mohamed *et al.*, 2012].

Використання численних гетероциклів з атомами азоту як хіміотерапевтичних препаратів було дозволене американською агенцією FDA (Food and Drug Administration, USA) [Vitaku *et al.*, 2014]. Багато з них містять азотно-азотний (N–N) зв'язок, наприклад, олапариб, ефективний у лікуванні досить поширеного раку яєчника [Ledermann *et al.*, 2012], акситиніб, який отримав схвалення для лікування нирково-клітинного раку [Wu *et al.*, 2015], понатиніб для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу та гострого лімфобластного лейкозу із Філадельфійською хромосомою [Wu *et al.*, 2015] та ібрутиніб як препарат першої лінії для лікування хронічного лімфолейкозу [Byrd *et al.*, 2013].

Опубліковано низку оглядових статей, присвячених піразолінам, зокрема, особливостям їхнього синтезу і структури [Yusuf *et al.*, 2014; Fargooq *et al.*, 2020],

а також характеристиці біологічної активності [Marella *et al.*, 2013; Alex *et al.*, 2014; Shaaban *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2009]. Один огляд стосується терапевтичного потенціалу стероїдних піразолінів [Bansal *et al.*, 2020], але немає даних щодо протипухлинної активності гібридів піразоліну. Встановлено, що більшість біологічно активних піразолінів належить до ізомерів 2-піразоліну [Matiadis, Sagnou, 2020].

Кількість статей, присвячених протипухлинній активності піразолінів, загалом свідчить про загальну тенденцію до створення гібридних молекул цих гетероциклічних сполук, оскільки молекулярна гібридизація виявилася ефективною стратегією для розробки мультитаргетних чинників, що містять два або більше фармакофори в одній молекулі [Nepali *et al.*, 2014]. Кон'югати 2-піразоліну можна класифікувати за приєднаними біологічно активними одиницями на прості та складні гетероароматичні сполуки. Такі сполуки як піридин, фуран, тіофен приєднують до бічних атомів вуглецю або до атома азоту, отримуючи переважно халкони, що не вважаються гібридами. Піразоліни, які також називають дигідро-піразолами, становлять клас п'ятичленних гетероциклів із двома сусідніми атомами азоту. Залежно від місця ендоциклічного подвійного зв'язку, розрізняють три типи піразолінів; 1-піразоліни, 2-піразоліни та 3-піразоліни.

Серед гібридів піразолінів із медикаментозними субстанціями потенційне клінічне значення мають: 1) кон'югати з кумарином, хіноліном та інші бензол-конденсовані шестичленні гетероциклічні піразолінові гібриди; 2) гібриди індол-піразолін та інші бензол-конденсовані п'ятичленні гетероциклічні піразолінові гібриди; 3) гібриди ізатин-піразолін та інші п'ятичленні гетероциклічні піразолінові гібриди на основі бензолу; 4) гібриди тіазолу і тіазолідинон-піразолінового фрагмента; 5) гібриди тіазолу та бензотіазол-піразолінового фрагмента; 6) гібриди тіазолідинон-піразолін; 7) два азотовмісні гетероцикл-піразолінові гібриди й аналогі; 8) піразоло-піразолінові гібриди; 9) гібриди імідазолу та бензімідазолі-піразоліну й інші гібриди піразоліну з гетероциклом із двома гетероатомами; 10) гібриди піразоліну з гетероциклом, що містить три або більше атомів азоту; 11) триазол-піразолінові гібриди; 12) триазин-піразолінові гібриди; 13) гібриди піразоліну з гетероциклом, що містить три або більше гетероатомів; 14) гібриди піразолінів зі стероїдами; 15) інші неklasифіковані гібриди на основі піразоліну [Matiadis, Sagnou, 2020].

Аналіз публікацій до квітня 2020 року з використанням надійних баз даних (Scopus, Google Scholar та Reaxys) і комбінації ключових слів, таких як піразолін(и), протипухлинний, протипухлинний і цитотоксичний, виявив першу згадку про цитотоксичну дію піразоліну у складі синтезованого кон'югату таксол-піразолін у 1996 р. [Appendino *et al.*, 1996]. З тих пір спостерігали зростаючий інтерес дослідників у цій галузі до протипухлинного потенціалу цієї гетероциклічної структури. Кількість наукових статей, за винятком оглядів, опублікованих з використанням термінів “піразолін” або “піразолін” і “протипухлинний”, зросла майже удвічі (з 35 до 68) у період з 2014–2016 рр. до 2017–2019 рр. [Matiadis, Sagnou, 2020].

У 2011 р., Zhu *et al.* [Lv *et al.*, 2011] перевірили 42 тiazоліл-піразолінові сполуки на їхню антипроліферативну дію і здатність інгібувати активність кінази рецептора епідермального фактора росту. Встановлено взаємозв'язки "структура-активність". Вони свідчать про те, що наявність двох метильних груп у позиціях 3 і 4 фенільного кільця С-3 значно підвищує здатність сполуки інгібувати кіназну активність цього рецептора. У продовженні цієї роботи було синтезовано серію аналогів, що містять бензодіоксол у положенні С-5 замість арильної групи. Одна із отриманих сполук за номером 43 продемонструвала дуже високу антипроліферативну активність зі значеннями IC₅₀ на рівні 0,09 та 0,12 мкМ щодо пухлинних клітинних ліній MCF-7 і B16-F10, відповідно [Wang *et al.*, 2013]. Рівень інгібування кінази HER-2 цією сполукою також виявився найвищим (IC₅₀ = 0,18 мкМ).

Тiazолідиниони містять біологічно важливе п'ятичленне гетероциклічне кільце з двома гетероатомами, а саме атомом сірки в положенні 1 і атомом азоту в положенні 3, разом із карбонільною групою в позиціях 2, 4 або 5 [Nirwan *et al.*, 2013]. Встановлено, що тiazолідиниони мають широкий спектр біологічних застосувань як протитуберкульозні, протимікробні, противірусні та протипухлинні засоби (див. огляд [Matiadis, Sagnou, 2020]), що робить їх привабливою структурою для створення нових молекулярних гібридів.

Серед лідерів із синтезу і дослідження гібридів піразоліну, що містять тiazолідинон із високою цитотоксичною активністю, перебуває команда хіміків-фармацевтів на чолі з проф. Романом Лесиком (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького). Вони синтезували цілу бібліотеку переважно ариліденових похідних і кількох незаміщених кон'югатів тiazолону [Navrylyuk *et al.*, 2008], протипухлинну активність яких *in vitro* було перевірено в Національному інституті раку (NCI, США). Проведений скринінг синтезованих сполук встановив їхні середні значення GI50 і TGI на рівні 0,071 і 0,76 мкМ, відповідно. За своєю структурою ці сполуки є неконденсованими гібридними молекулами, що містять тiazолідинон, піразолін та індолон, причому наявність метоксигрупи в положенні 4 фенільного кільця С-5 була вирішальною для їхньої цитотоксичної активності. Аналоги, що містять піразольну структуру замість піразоліну без тiazолонового кільця, мали значно нижчу біологічну активність.

Стероїди включають клас природних ліпідів, що містяться у тваринах, рослинах і грибах, виявляючи широкий спектр біологічної активності. Завдяки своїй конформації та ліпофільності вони здатні проникати у клітини і зв'язуватися з рецепторами ядра й мембрани. Деякі з них були задокументовані як протипухлинні чинники, що інгібують активність таких ензимів як ароматаза і сульфаз в клітинах раку молочної залози, 5 α -редуктаза під час гіперплазії передміхурової залози і навіть як модулятори активності специфічних рецепторів, таких як рецептори естрогену або рецептори андрогену [Salvador *et al.*, 2013]. Створено протиракові гібридні стероїдні молекули, які поєднують протипухлинну дію з гетероциклічним компонентом в одній структурі. У більшості

стероїдних кон'югатів здійснено приєднання піразолінової частини до D-кільця (п'ятичленного циклопентанового кільця) каркаса стероїдів або утворення нового піразолінового п'ятого кільця, приєданого на D-кільці.

Ідея створення гібридних молекул, що складаються з двох або більше терапевтичних одиниць в одній молекулі, виявилася досить плідною. Особливістю стратегії молекулярної гібридизації є забезпечення можливості розробки нових біологічно активних сполук, які націлені одночасно на кілька молекулярних мішеней. Завдяки цьому вони стають менш вразливими до факторів, що забезпечують множинну медикаментозну резистентність. Піразоліни як молекули із потужною протипухлинною активністю були відібрані багатьма дослідниками для розробки універсальних протипухлинних структур. Використання піразолінів для створення гібридних молекул, що містять додатковий гетероциклічний або негетероциклічний каркас, дає змогу синтезувати нові молекулярні структури із протипухлинною активністю, яка суттєво перевищує таку активність вихідних сполук.

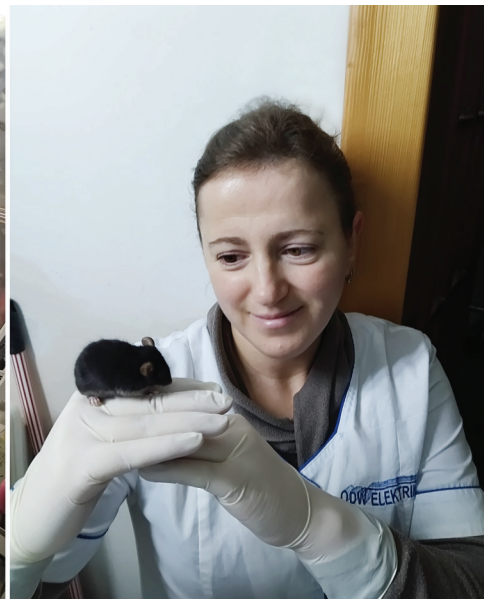
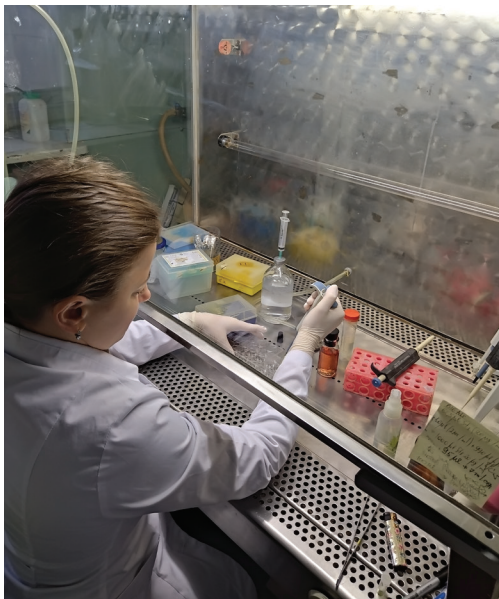
- Alex JM, Kumar R. 4,5-Dihydro-1H-pyrazole: an indispensable scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [Internet]. Informa UK Limited; 2013 Jul 1;29(3):427–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14756366.2013.795956>.
- Appendino G, Jakupovic J, Varese M, Belloro E, Danieli B, Bombardelli E. ChemInform Abstract: The Chemistry and Occurrence of Taxane Derivatives. Part 27. Synthesis of 7,9-Nitrogen-Substituted Paclitaxel Derivatives. *ChemInform* [Internet]. Wiley; 2010 Aug 4;28(7) Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/chin.199707201>
- Attimarad MV, Khedr MA, Aldhubiab BE. Microwave Assisted Synthesis, Pharmacological Activities, and Molecular Docking Studies of Ethyl 2-[2-Substituted-4-(Thiophenyl)Thiazolyl] Acetates. *Iran J Pharm Res.* 2017 Fall;16(4):1379-1395. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552047/>
- Bansal R, Singh R. Steroidal pyrazolines as a promising scaffold in drug discovery. *Future Medicinal Chemistry* [Internet]. Future Science Ltd; 2020 May;12(10):949–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.4155/fmc-2019-0325>.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2013 Jul 4;369(1):32–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1215637>
- Deb PK, Kaur R, Chandrasekaran B, Bala M, Gill D, Kaki VR, et al. Synthesis, anti-inflammatory evaluation, and docking studies of some new thiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Nov 9;23(6):2780–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-013-0861-4>
- Farooq S, Ngaini Z, Daud AI, Khairul WM. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activities of Carboxylpyrazoline Derivatives: Molecular Docking and DFT Influence in Bioisosteric Replacement. *Polycyclic Aromatic Compounds* [Internet]. Informa UK Limited; 2021 Jun 21;1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10406638.2021.1937236>
- Havrylyuk D, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Zaprutko L, Gzella A, Lesyk R. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anti-

- cancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Apr;44(4):1396–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.09.032>
- Jain S, Pattnaik S, Pathak K, Kumar S, Pathak D, Jain S, et al. Anticancer Potential of Thiazole Derivatives: A Retrospective Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2018 Apr 16;18(8):640–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1389557517666171123211321>.
- Kobayashi H, Thambi Dorai JF, Ohnuma H, Ohnuma T. Reversal of drug sensitivity in multidrug-resistant tumor cells by an MDR1 (PGY1) ribozyme. *Cancer research* [Internet]. 1994; 54(5): 1271-5 .
- Kumar S, Bawa S, Drabu S, Kumar R, Gupta H. Biological Activities of Pyrazoline Derivatives -A Recent Development. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2009 Nov 1;4(3):154–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/157489109789318569>.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Jul;15(8):852–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70228-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70228-1)
- Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M. Novel thiazole derivatives: a patent review (2008 – 2012; Part 1). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* [Internet]. Informa Healthcare; 2013 Nov 12;24(2):201–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2014.858121>
- Leoni A, Locatelli A, Morigi R, Rambaldi M. Novel thiazole derivatives: a patent review (2008 – 2012. Part 2). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* [Internet]. Informa Healthcare; 2014 Apr 19;24(7):759–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2014.910196>
- Lv PC, Li DD, Li QS, Lu X, Xiao ZP, Zhu HL. Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives as EGFR TK inhibitors and potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett* [Internet]. 2011 Sep 15;21(18):5374-7. Available from: [10.1016/j.bmcl.2011.07.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.010).
- Manna F, Chimenti F, Bolasco A, Secci D, Bizzarri B, Befani O, et al. Inhibition of amine oxidases activity by 1-acetyl-3,5-diphenyl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Dec;12(24):3629–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)00699-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x(02)00699-6)
- Marella A, Rahmat Ali M, Tauquir Alam M, Saha R, Tanwar O, Akhter M, et al. Pyrazolines: A Biological Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2013 Apr 1;13(6):921–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1389557511313060012>.
- Matiadis D, Sagnou M. Pyrazoline Hybrids as Promising Anticancer Agents: An Up-to-Date Overview. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. MDPI AG; 2020 Jul 31;21(15):5507. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21155507>
- Morigi R, Locatelli A, Leoni A, Rambaldi M. Recent Patents on Thiazole Derivatives Endowed with Antitumor Activity. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2015 Sep 16;10(3):280–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1574892810666150708110432>.
- Nepali K, Sharma S, Sharma M, Bedi PMS, Dhar KL. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. *European*

- Journal of Medicinal Chemistry [Internet]. Elsevier BV; 2014 Apr;77:422–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.018>
- Nirwan S, Chahal V, Kakkar R. Thiazolidinones: Synthesis, Reactivity, and Their Biological Applications. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [Internet]. Wiley; 2019 Mar 12;56(4):1239–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jhet.3514>
- Salvador JAR, Carvalho JFS, Neves MAC, Silvestre SM, Leitão AJ, Silva MMC, et al. Anti-cancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Nat Prod Rep* [Internet]. Royal Society of Chemistry (RSC); 2013;30(2):324–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/c2np20082a>
- Sayed AR, Gomha SM, Abdelrazek FM, Farghaly MS, Hassan SA, Metz P. Design, efficient synthesis and molecular docking of some novel thiazolyl-pyrazole derivatives as anti-cancer agents [Internet]. *BMC Chem*. 2019 Sep 24;13(1):116. Available from: 10.1186/s13065-019-0632-5.
- Scott Sawyer J, Beight DW, Britt KS, Anderson BD, Campbell RM, Goodson T, et al. Synthesis and activity of new aryl- and heteroaryl-substituted 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazole inhibitors of the transforming growth factor- β type I receptor kinase domain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [Internet]. Elsevier BV; 2004 Jul;14(13):3581–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.04.007>
- Shaaban MR, Mayhoub AS, Farag AM. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* [Internet]. Informa Healthcare; 2012 Mar;22(3):253–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2012.667403>
- Shaharyar M, Abdullah MM, Bakht MA, Majeed J. Pyrazoline bearing benzimidazoles: Search for anticancer agent. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Jan;45(1):114–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.032>
- Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. American Chemical Society (ACS); 2014 Oct 7;57(24):10257–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/jm501100b>
- World Health Organization. Cancer: Key Facts. Available online: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed on 15 March 2020).
- Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Jul;36(7):422–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.005>
- Xu Z, Zhao S-J, Liu Y. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2019 Dec;183:111700. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- Yusuf M, Jain P. Synthetic and biological studies of pyrazolines and related heterocyclic compounds. *Arabian Journal of Chemistry* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Nov;7(5):553–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.09.013>



XII Український біохімічний конгрес (Тернопіль, 2019). Зліва направо: М. Григор'єва (редактор Українського біохімічного журналу), G. Vari Sandor (Director International Research and Innovation in Medicine Program Cedars – Sinai Medical Center & RECOOP HST Association, Los Angeles, CA, USA), Л. І. Кобилінська, Р. С. Стойка



К. б. н. Н. С. Фінюк (Інститут біології клітини НАН України, Львів)



Світова конференція TechConnect World Innovation and NanoTech 2017 (Вашингтон, США, 2017). Зліва направо: д. б. н. Р. Р. Панчук, доц. Л. І. Кобилінська, проф., член-кор. Р. С. Стойка



К. б. н., доц. Я. Р. Шалай (Львівський національний університет імені Івана Франка)





К. б. н. В. П. Гренюх у Міжнародній школі з клітинної біоенергетики у Львівському національному університеті імені Івана Франка, 2018



Автори монографії серед учасників III Міжнародної школи з клітинної біоенергетики у Львівському національному університеті імені Івана Франка, 2019

Наукове видання

Серія “Біологічні Студії”

ПРОТИПУХЛИННІ ПЕРСПЕКТИВИ СУЛЬФУРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Монографія

За редакцією професора *А. М. Бабського*

Редактор *Лариса Сідлович*
Технічний редактор *Ігор Старунько*
Комп'ютерна графіка та верстання *Ігор Старунько*
Дизайн обкладинки *Андрій Бабський, Ігор Старунько*

Формат 70×100/16. Умовн. друк. арк. 9,03. Тираж 150 прим.

Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Університетська, 1, Львів 79000, Україна

Свідоцтво
про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
Серія ДК № 3059 від 13.12.2007 р.

Видруковано з готових діапозитивів у книжковій друкарні “Коло”
(Свідоцтво серії ДК № 498 від 20.06.2001 року)
вул. Бориславська, 8, м. Дрогобич 82100, Україна
тел. +380 3244 29060; ел. пошта: kolodruk@gmail.com
Замовлення №