

УДК 547.857:615.9:577.151

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-3>

Галина РІЗАК

кандидат фармацевтичних наук, радник директора Фонду на громадських засадах, Благодійний Фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної діяльності, м. Ужгород, Україна

ORCID: 0000-0002-0230-2366

Бібліографічний опис статті: Різак, Г. (2024). Вплив різних методів синтезу на токсичність та ефективність нових біологічно активних сполук на основі тієнопіримідинів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 15–24, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-3>

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ НА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК НА ОСНОВІ ТІЄНОПІРИМІДИНІВ

Другою за розповсюдженістю смертельною хворобою у світі є рак, розвиток якого опосередкований різними біофізіологічними механізмами, тому нині науковий підхід до синтезу біологічно активних сполук для лікування онкологічних захворювань включає розуміння нових, конкретних біологічних цілей і їх кореляції щодо цієї хвороби. У цьому аспекті зацікавленість викликають тієнопіримідини – біоізостери пуринів, які мають широкий спектр біологічної активності, зокрема протиракової. Тому метою дослідження є оцінювання нових підходів до синтезу тієнопіримідинів та їх вплив на біологічну активність і токсичність нових сполук. Для цього було проведено теоретичне дослідження з елементами огляду наукової літератури згідно з критерієм PRISMA. Наукова новизна роботи полягає в узагальненні наявних різномірних даних щодо впливу структури синтезованих тієнопіримідинів на їх активність та відомих пояснень можливих механізмів такого впливу. Дослідження показало, що найбільш привабливим з погляду науки є тієно[2,3-d]піримідиновий каркас, який надалі модифікують шляхом синтезу трициклічних структур, «прищеплення» до тієнопіримідинових каркасів замісників більш складної будови, які у свою чергу самі можуть бути заміщеними, а також створення гібридних молекул, наприклад, кон'югатів, кожен фрагмент яких має свою біологічну активність. Причому на цитотоксичність та антипроліферативну активність впливає: тип конкретного замісника, його здатність бути донором або акцептором електронів; комбінація різних рідних замісників, оскільки один замісник може зменшувати активність іншого; місце заміщення. Наукові роботи показують, що заміщення різномірними замісниками в одному й тому самому положенні може давати різний цитотоксичний ефект та біологічну активність. Розроблення біологічно активних сполук на основі тієнопіримідинів для лікування онкологічних захворювань та нових методів їх синтезу вимагає серйозного міждисциплінарного підходу із залученням спеціалістів з органічного синтезу, дизайну органічних молекул, біології та фармакології.

Ключові слова: біоактивність, синтез сполук, фармакологічна дія, хімічна модифікація, цитотоксичність, протиракова активність.

Galina RIZAK

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Adviser to the Director of the Foundation on Public Grounds, Charitable Fund for the Support of Education, Science, Scientific and Technical Activities, Uzhgorod, Ukraine

ORCID: 0000-0002-0230-2366

To cite this article: Rizak, G. (2024). Vplyv riznykh metodiv syntezyu na toksychnist ta efektyvnist novykh biolohichno aktyvnykh spoluk na osnovi tiienopyrimidyniv [The effect of different methods of synthesis on the toxicity and efficiency of new biologically active compounds based on thienopyrimidines]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 15–24, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-3>

THE EFFECT OF DIFFERENT METHODS OF SYNTHESIS ON THE TOXICITY AND EFFICIENCY OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BASED ON THIENOPYRIMIDINES

The second most common fatal disease in the world is cancer, the development of which is mediated by various physiological mechanisms, so the scientific approach to the synthesis of biologically active compounds for the treatment of cancer includes the understanding of new, specific biological targets and their correlation with this disease. In this aspect, thienopyrimidines and purine bioisosteres, which have a wide range of biological activities, including anticancer,

are of interest. Therefore, this study aims to evaluate new approaches to synthesising thienopyridines and their influence on new compounds' biological activity and toxicity. For this purpose, a theoretical study with elements of a scientific literature review was conducted using the PRISMA criterion. The scientific novelty of the work is to summarise the available heterogeneous data on the influence of the structure of synthesised thienopyridines on their activity and the known explanations of possible mechanisms of such influence. The study showed that the most attractive from the scientific point of view is the thieno[2,3-d]pyrimidine backbone, which is further modified by synthesising tricyclic structures, 'grafting' substituents of more complex structure to thienopyridine backbones, which in turn can be substituted, and creating hybrid molecules, for example, conjugates, each fragment of which has its biological activity.

Moreover, cytotoxicity and antiproliferative activity are influenced by the type of a particular substituent, its ability to be an electron donor or acceptor; a combination of dissimilar substituents, as one substituent can reduce the activity of another; and the substitution site. Scientific studies show that substitution with dissimilar substituents in the same position can produce different cytotoxic effects and biological activity. Developing biologically active compounds based on thienopyridines for cancer treatment and new synthesis methods requires a serious interdisciplinary approach involving specialists in organic synthesis, organic molecule design, biology and pharmacology.

Key words: bioactivity, synthesis of compounds, pharmacological action, chemical modification, cytotoxicity, anticancer activity.

Постановка проблеми. Онкологічні захворювання є другою за розповсюдженістю смертельною хворобою у світі, й передбачається збільшення кількості випадків захворювання до 11,5 млн до 2030 року. При цьому токсичність сучасних хіміопрепаратів і стійкість ракових клітин до їх дії є головними перешкодами в протипухлинній терапії та успішному лікуванні цієї хвороби. Натепер доступні на ринку лікарські засоби для лікування раку переважно являють собою антиметаболіти та алкілюючі агенти, які традиційно базуються на синтезі ДНК і поділі клітин. Хоча ці традиційні методи лікування виявляють ефективність проти широкого спектру типів раку, відсутність селективності та специфічності порівняно з нормальними клітинами може призвести до серйозних побічних ефектів. Таким чином, збільшення знань і розуміння нових конкретних біологічних цілей і їх кореляції з раком відкрило ворота для нової ери раціональних і цілеспрямованих підходів до синтезу біологічно активних сполук для лікування онкологічних захворювань (Safwat, 2021; Вірич, 2023; Khedr, 2021).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Останні 20 років тієно-злиті похідні викликають постійну і велику зацікавленість із боку вчених та представників різних галузей промисловості, вони стали частиною багатьох оригінальних біоактивних молекул. Серед тієно-конденсованих похідних тієнопіримідини були широко вивчені в наукових колах завдяки їх біоізостеризму, тобто структурному зв'язку з пуриновими основами, та їх легкому синтезу, що дозволяє широко застосовувати тієнопіримідинові каркаси для дизайну і синтезу біологічно активних сполук медичного та фармакологічного призначення.

Натепер існує три різні типи тієнопіримідинів, а саме тієно[2,3-d]піримідини, тієно[3,2-d]піримідини та тієно[3,4-d]піримідини (рис. 1).

Усі три типи добре вивчено, і багато їхніх похідних показали широкий спектр біологічної та фармакологічної активності, наприклад протиракової, антиоксидантної, протизапальної, протимікробної, протигрибкової, протипаразитарної та противірусної (Lagardère, 2021; El-Metwally, 2019; Rizak, 2024, Rizak, 2023).

Певна кількість синтезованих протипухлинних/протиракових біологічно активних сполук мають гетероциклічне ядро, утворене з піримідину, і багато з них є тієнопіримідинами. Повідомлялося, що чимало похідних тієнопіримідину демонструє значну протипухлинну активність проти різних типів раку шляхом інгібування багатьох ферментів, а також шляхом модуляції активності багатьох рецепторів. Добре відомим та комерційно доступним є схвалений до застосування лікарський засіб на основі тієно[2,3-d]піримідину під назвою Relugolix для лікування ендометріозу та карциноми передміхурової залози. На основі тієно[3,2-d]піримідину було розроблено лікарський засіб Pictilisib, який проявляє протиракову активність та призначений для лікування солідних пухлин, що прогресують, і лікарський

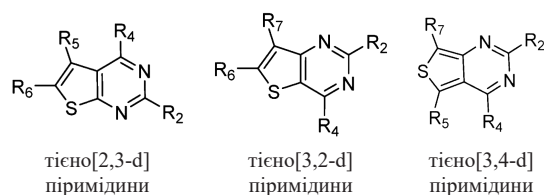


Рис. 1. Структурні формули основних типів тієнопіримідинів

Джерело : Lagardère et al. (2021)

засіб Olmutinib для лікування раку легенів (Romagnoli, 2019; Elmongy, 2022).

У науковій літературі накопичено достатньо даних щодо синтезу різноманітних заміщених тієнопіримідинів, які включають або замикання піримідинового кільця в похідних амінотіофену, або замикання тіофенового кільця в похідних піримідину (Sayed, 2023).

Дослідження вчених свідчать про те, що біологічна та фармакологічна активність тієнопіримідинів залежить від типу і кількості функціональних груп на тієнопіримідиновому каркасі та вихідних сполук, які несуть ці функціональні групи, а не від методу синтезу каркасу. Натепер існує досить багато даних щодо біологічної та фармакологічної активності 2-алкільних/арильних та 4-алкільних/арильних похідних, 2-аміно та 4-аміно похідних, а також 2-оксо та 4-оксо тієнопіримідинів.

Так, з погляду фармакології 2- та 4-алкільні та арильні функціональні групи на тієно[2,3-d] піримідиновому каркасі забезпечують жарознижувальну, знеболювальну, протизапальну, цукрознижувальну, протимікробну та антибактеріальну активність. 4-хлорна група зумовлює спазматичну та противірусну активність, 4-аміногрупа – протигрибкову, противірусну, антибактеріальну, протимікробну дію, а 2-аміногрупа – ноотропну та антидепресантну активність. 2,4-діаміногрупи надають тієно[2,3-d] піримідинам протималарійні та антифолатні властивості, а також антигістамінну, гіпоглікемічну, антигіпертензивну, антикоагулянтну та діуретичну дію. 2-оксогрупа надає сечогінних властивостей, 4-оксогрупа на додаток до сечогінної дії зумовлює знеболювальну, протизапальну, антихолестеринемічну, седативну, протикашльову, гіполіпемічну, снодійну, протисудомну, гіпотензивну, спазмолітичну, протигрибкову, противірусну, протиалергічну, імуномодельюючу і протипухлинну дію. 2,4-діоксогрупи проявляють противиразкову, антигіпертензивну та протиалергічну активність (Mavrova, 2022; Iliev, 2023; Vlasova, 2020; ur Rashid, 2021; Ali, 2019).

2,4-діаміногрупи на тієно[3,2-d]піримідиновому каркасі являють собою інгібітори агрегації тромбоцитів, а також зумовлюють судинопротекторну, седативну, протипухлинну та протизапальну дію. 4-аміногрупа надає тієно[3,2-d] піримідинам гіпоглікемічних, противірусних

і противиразкових властивостей. 4-оксогрупа проявляє протибактеріальну та противиразкову активність, а також седативну, аналгетичну та антидепресантну дію. 2- та 4-оксогрупи разом виявляють протидіабетичну та протиалергічну активність (Lagardère, 2021).

Стосовно тієно[3,4-d]піримідинів 4-оксо похідні мають цитотоксичну, а також протибактеріальну і спазмолітичну дію. Одночасне існування 2-оксо- та 4-оксогруп зумовлює протизапальну, аналгетичну та антидепресантну активність, антигіпертензивні та вазодилаторні властивості (Lagardère, 2021).

Загалом, більшість наявних наукових розвідок сфокусовано на безпосередньому дослідженні біологічної активності різноманітних тієнопіримідинових похідних без спроби пояснити, як структура тієнопіримідинів впливає на їх активність. Результати наукових робіт показують спроби синтезувати цілі серії похідних, заміщених різними замісниками, проте часто висновки обмежуються констатацією факту наявності біологічної активності й токсичності та різного ступеня їх прояву без жодних роз'яснень навіть у межах конкретної серії синтезованих сполук.

Мета статті – оцінювання впливу конкретних методів синтезу тієнопіримідинів на їх біоактивність та цитотоксичність по відношенню до ракових клітин, а саме дослідження цього впливу за типом і кількістю нових замісників на тієнопіримідиновому каркасі.

Завдання статті:

1. Провести теоретичне дослідження наукових джерел, які містять будь-які пояснення щодо впливу структури тієнопіримідинів на їх біологічну активність та токсичність, і визначити, чи існує узгодженість між різними науковими роботами щодо впливу конкретного замісника, або є протиріччя (одному й тому самому заміснику приписують різний механізм впливу);

2. Визначити, чи є загальні тенденції до вибору замісників для отримання заміщених тієнопіримідинів;

3. Зробити зріз поточного стану проблеми пояснення впливу методів синтезу та структури тієнопіримідинів на їх активність та токсичність.

Матеріали та методи дослідження

Конструкція даних

Для оцінювання впливу методів синтезу тієнопіримідинів на їх біоактивність та токсичність

було проведено теоретичне дослідження з елементами огляду літератури вузького обсягу за рекомендаціями PRISMA з використанням бази наукових статей Google Scholar.

Як було зазначено вище, в більшості сучасних літературних джерел акцентовано на виявленні факту наявності або відсутності біологічної активності нових синтезованих тієнопіримідинових похідних без спроби пояснити, як структура цих тієнопіримідинів впливає на їх активність. Із цієї точки зору літературний огляд може виявити джерела, які містять інформацію щодо механізмів впливу тієнопіримідинів, узагальнити вже наявні механізми та зробити зріз поточного стану галузі синтезу тієнопіримідинів.

Для цього теоретичного дослідження було вибрано огляд літератури вузького обсягу, який показав украй невелику кількість літературних джерел, які би пояснювали внесок вихідних сполук, методів синтезу та структури тієнопіримідинів на їх біологічну активність і токсичність.

Вибір даних

База даних Google Scholar була вибрана завдяки декільком перевагам її використання, як-от: популярність, універсальність та некомерційність; широке охоплення типів літературних джерел; простота інтерфейсу; можливість роботи зі списком відібраної літератури і створення бібліотеки посилань.

Аналіз даних

Згідно з методикою літературного огляду було відібрано добірку статей, з якої вилучалися релевантні добірки. Найбільшу, первинну добірку статей було відібрано на основі назви та реферату статті на основі таких ключових слів:

«тієнопіримідини», «цитотоксичність», «цитотоксична концентрація», «протиракова активність», «протипухлинна активність», «протипроліферативна активність», « CC_{50} », « IC_{50} », «МТТ-тест», «аналіз клітинного циклу», «аналіз на апоптоз», їх комбінації та їх еквіваленти англійською мовою.

До отриманої первинної добірки, яка містила 274 статі, застосовувалися такі критерії включення для вилучення вторинної релевантної добірки:

стаття містить дані по CC_{50} та/або IC_{50} тієнопіримідинів по відношенню до ракових клітин;

1) у статті вказано тип біологічно активної сполуки, до якої автори відносять конкретні тієнопіримідини;

2) у статті наведено схему синтезу тієнопіримідинів;

3) статтю написано англійською або українською мовою;

4) стаття містить повний текст;

5) статтю опубліковано після 1 січня 2019 року; та критерії вилучення:

1) тієнопіримідини мають іншу функцію, не протиракову/протипухлинну (не пройшли скрінінг 126 статей);

2) статтю написано іншою мовою (не пройшли скрінінг 0 статей, у базі даних було поставлено фільтр на мову);

3) стаття не містить повного тексту (не пройшли скрінінг 43 статті, повний текст яких був доступний за додаткову оплату);

4) статтю опубліковано до 1 січня 2019 року (не пройшли скрінінг 0 статей, у базі даних було поставлено фільтр на дату публікації).

До вторинної добірки, яка містила 105 статей, застосовувалися оціночні питання для вилучення кінцевої добірки найбільш інформативних та релевантних статей: 1) чи містить стаття пояснення впливу замісників на біологічну активність синтезованих тієнопіримідинів; 2) чи містить стаття пояснення впливу замісників на токсичність синтезованих тієнопіримідинів. Таким чином, не пройшла скрінінг 91 стаття, де не було жодного пояснення, яким чином вихідні сполуки, методи синтезу або структура тієнопіримідинів могли би вплинути на результати дослідження їх активності.

Кінцевою метою цього літературного огляду було відібрати статті, які містять пояснення впливу структури тієнопіримідинів на їх біологічну активність і токсичність. Після оцінювання за допомогою оціночних питань кінцева добірка статей містила 14 статей.

Виклад основного матеріалу дослідження.

Як і передбачалося, в кінцевий огляд потрапило всього 5 % статей від первинної добірки, що пояснюється складністю технічної задачі й необхідністю залучення до її розв'язання як хіміків-органіків, так і спеціалістів із біології.

Результати дослідження і найбільш релевантні статті наведено в таблиці 1.

Огляд літератури показує, що серед трьох типів тієнопіримідинових похідних найбільша зацікавленість науковців спостерігається щодо тієно[2,3-d]піримідинових сполук і майже ніякої уваги не приділено тієно[3,4-d]піримідинам,

Таблиця 1

Результати літературного огляду для оцінювання впливу методів синтезу на біоактивність і цитотоксичність тієнопіримідинових похідних

	Тип замісника	Короткий опис синтезу	Функція тієнопіримідину
1	2	3	4
Тієно[2,3-d]піримідин			
Faraji (2020)	1,3,4-тіадіазола рилсечовинна функціональність	Вихідні сполуки: 4-ацетилпіридин, етилціаноацетат та сірка Реакція Гевальда з утворенням багатозаміщеного тіофену Реакція циклоутворення з утворенням тієно[2,3-d]піримідинового каркасу Реакція хлорування карбонільної групи Реакція хлорованого фрагменту з діарилсечовиною з утворенням цільових сполук	Інгібітор VEGFR-2
El-Metwally (2019)	Замісники в позиції 4	Реакція сильного нуклеофілу 4-гіразинпохідної з електрофільними каркасами (дикетонні сполуки, ангідриди, галогенангідриди, складні ефіри, алкілгалогеніди, ізоціанати, ізоціанатні похідні, карбонові кислоти, азотиста кислота, триетилортоформіат, сірковуглець, акрилонітрил)	Інгібітор топоізомерази II
Mghwary (2019)	Замісники в позиції 4	Вихідні сполуки: циклопентанон, малонітрил та сірка Реакція Гевальда з утворенням 2-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-циклопента[b]тіофен-3-карб онітрилу Реакція з мурашиною кислотою та наступне хлорування Реакція із заміщення бензолсульфонамідами та фенолами з утворенням цільових тієнопіримідинових похідних	Інгібітор EGFR та VEGFR-2
Khedr (2021)	5-ізопропіл-6-м етильна група, 4-оксогрупа	Вихідні сполуки: етил-2-аміно-4-ізопропіл-5-метилтіофен-3-карбоксилат, отриманий реакцією Гевальда Тримання цільових похідних 6-ізопропіл-7-метил-5Н-тіазоло[3,2-a]тієно[2,3-d]піриміди н-3,5(2Н)-діону	Інгібітор mGluR-1
Пієв (2023)	2-алкільна група 4-аміногрупа	Вихідні сполуки: етилацетоацетат, малонітрил та сірка Реакція Гевальда з утворенням етил-2-аміно-3-ціано-4-метилтіофен-5-карбоксилату Реакція заміщення для отримання заміщених похідних тієнопіримідину	Інгібітор апоптозу
Toolabi (2019)	Аніліновий та циннамідний замісники в положенні 4 та 6	Вихідні сполуки: 2,5-дигідрокси-1,4-дитіан і малонітрил Реакція Гевальда з утворенням 2-амінотіофен-3-карбонітрилу Реакція циклоутворення з мурашиною кислотою в присутності сірчаної кислоти з утворенням тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону Реакція нітрування концентрованою сірчаною кислотою та азотною кислотою Реакція хлорування, змішування з різними анілінами; Реакція відновлення нітрогрупи, приєднаної до положення С-6 тієнопіримідинового ядра Реакція амідкування різними циннамоїлхлоридами	Інгібітор апоптозу
Biradar (2023)	Анілінова функціональність	Вихідні сполуки: 1,4-дитіан-2,5-діол, етилціаноацетат, триметиламін Реакція Гевальда з утворенням тіофенового циклу Реакція конденсації піримідинового кільця за допомогою формаміду Реакція хлорування з використанням POCl ₃ Реакції заміщення аніліновими групами	Інгібітор апоптозу
Safwat (2021)	Халькон (1,3-діарил-2-пропен-1-он	Халькони були створені реакцією конденсації Клайзена-Шмідта ароматичних альдегідів з 4-метоксиацетофеноном (1 : 1), використовуючи 40 % гідроксид калію як основи в етанолі, після чого утворений халькон сполучали з похідними піридо[тієнопіримідину]	Інгібітор апоптозу
Elmongy (2022)	Тіофенове кільце	Вихідні сполуки: циклокетон, етилціаноацетат, сірка, вторинний амін Реакція Гевальда з утворенням амінотіофенкарбоксилату Нагрівання зі зворотним холодильником у надлишку формаміду з утворенням циклогептатієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону Реакція хлорування з утворенням хлорованої похідної Нагрівання зі зворотним холодильником з гіразин гідратом та етанолом з утворенням 4-гіразинової похідної, з подальшим перетворенням на хлорацетамідної похідної	Інгібітор апоптозу

1	2	3	4
Взаємодія з амінами			
Kaliraj (2020)	Лактамне кільце	Реакція сульфурного елемента, етилціаноацетату, морфоліну та циклокетону/етилацетоацетату з утворенням амініотіофену Нагрівання в надлишку формаміду зі зворотним холодильником з утворенням циклогептатієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону Реакція хлорування оксихлоридом фосфору	Інгібітор апоптозу
Elmongy (2023)	Сульфонамід	Вихідні сполуки: етилціаноацетат, морфолін, циклокетон, сірка Нагрівання в надлишку формаміду з утворенням циклогептатієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону Реакція хлорування Кип'ятіння із сульфонамідним похідним сульфагуанідину з утворенням N-карбамімідоіл-4-((5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-d])піримідин-4-іл)аміно)бензолсульфонамід/етил-4-((4-(N-карбамімідоілсульфамойл)феніл)аміно)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату	Інгібітор FGFR-1
Тієно[3,2-d]піримідин			
Toolabi (2019)	6-ціннамоїльна група, 4-ариламіногрупа	Реакції Гевальда комерційно доступного метил 3-амінотіофен-2-карбоксилат з формамідом до 2-амінотіофен-3-карбонітрилу до тієно[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону Реакція циклоутворення мурашиною кислотою в присутності сірчаної кислоти до тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону Реакція нітрування Реакція хлорування та перемішування з різними анілінами в ізопропанолі Реакція відновлення нітрогрупи, приєднаної до положення С-6 тієнопіримідинового ядра Реакція амідування різними циннамоїлхлоридами	Інгібітор апоптозу
Romagnoli (2019)	Похідні аніліну в положенні 6	Реакція циклоконденсації похідних етил-2-амінотіофен-3-карбоксилату з HCONH ₂ Реакція хлорування Реакція нуклеофільного заміщення 4-хлоридного атома 3,4,5-триметоксианіліном у киплячому ізопропанолі зі зворотним холодильником для отримання похідних тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону	Інгібітор апоптозу
Farghaly (2021)	Тріазольне кільце	Вихідні сполуки: 4-гідразиніл-7-фенілтієно[3,2-d]піримідин Реакція конденсації з альдегідами або кетонами з утворенням гідразонів або з арилсульфінілхлоридами з утворенням сульфогідразидних похідних Нагрівання гідразинових похідних з аліфатичними карбоновими кислотами з утворенням цільових тієнопіримідинових сполук	Інгібітори EGFR та ARO

оскільки їх синтез є найбільш складним і часто дає нестабільні сполуки.

Найпоширенішими реагентами, що використовуються для отримання бажаних карбонних тієно[2,3-d]піримідинів, є різноманітні заміщені тіофен-2-аміни, наприклад, 2-амінотіофен-3-карбоксилат, який є найбільш поширеним стартовим реагентом, 4,5-диметил-2-(1H-тетразол-1-іл) тіофен-3-карбоксилат, 2-аміно-4,5-диметилтіофенкарбоксамід, 2-амінотіофен-3-карбогідразид. Також часто застосовуються схеми синтезу, які починаються з похідних піримідину, наприклад, 4-оксо-6-феніл-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонітрил.

Дизайн нових тієнопіримідинів йде шляхом як заміщення різних замісників, так і створення трициклічних структур, наприклад, конденсованих тієнопіримідинів із тріазольним або лактамним кільцем.

Протиракова активність тієнопіримідинів пояснюється тим, що вони виконують роль інгібіторів FLT3, Mnk, mTOR/PI3Ka, EGFR, EGFR/HER2, VEGFR-2, B-RAF, CDK4, Аврора-кінази, Тіє 2, а також сприяють гальмуванню полімеризації тубуліну та неселективною антипроліферативною активністю. Причому одні й ті ж тієнопіримідинові сполуки можуть проявляти різну біологічну активність та різну цитотоксичність

на ракових клітинах різного типу і проявляти значно більшу ефективність для одного типу клітин і водночас значно меншу ефективність – для другого типу ракових клітин.

Деякі дослідження базувалися на цілеспрямованому синтезі похідних тієнопіримідинів, які б мали спорідненість до того чи іншого рецептора і виконували б роль конкретного інгібітора. Проте літературний огляд показує, що часто активність тієнопіримідинів приписується механізму інгібування апоптозу. Результати огляду дозволяють вважати, що всі розглянуті похідні тієнопіримідинів проявляють біологічну активність і токсичність по відношенню до ракових клітин (Faraji, 2020; El-Metwally, 2019; Khedr, 2021; Elmongy, 2023; Farghaly, 2021).

Тієно[2,3-d]піримідин-1,3,4-тіадіазоларилсечовини показали себе потенційними інгібіторами клітинної проліферації та ангиогенезу і виявили цитотоксичну активність різного ступеня по відношенню до ракових клітин PC3 (клітини раку передміхурової залози), HepG2 (клітини раку печінки), T47D (клітини раку молочної залози) та HUVEC (первинні ендотеліальні клітини пупкової вени), причому для клітин PC3 – уже за концентрації менше 13 мкМ. Найбільший цитотоксичний ефект на клітини PC3 виявила сполука з F у пара-положенні (1-(4-флюорфеніл)-3-(5-((5-(піридин-4-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-іл)тієно)-1,3,4-тіадіазоліл-2-іл)сечовина), а сполука з Cl у пара-положенні мала найменший цитотоксичний ефект по відношенню до HepG2 (Faraji, 2020).

Хальконові похідні також виявили цитотоксичний потенціал, причому похідні, що містили 3-метоксидонорні функціональні групи на хальконовому фрагменті, демонстрували значну антипроліферативну активність (приблизно у 18 разів більшу) порівняно зі сполуками, що містили електроноакцепторну функціональну групу на хальконовому фрагменті. Причому гарні результати показували й ті похідні, що містили 3-метоксидонорні функціональні групи на атомі сульфуру або атомі нітрогену тієнопіримідинового каркасу (Safwat, 2021).

Анілінові похідні тієно[2,3-d]піримідинів показали протилежну картину. Серед них найбільшу біологічну активність виявили сполуки з більшою кількістю електроноакцепторних

груп (F). На анілінових похідних також проявився ефект зниження токсичності, яку надають групи NO₂, у разі якщо похідне також містить галоген. Як правило, сполука, що містить групу NO₂, може проявляти токсичність шляхом утворення супероксидного аніон-радикала, а потім – перекису водню. Але в разі наявності інших хімічних груп у сполуках токсичність груп NO₂ може знизитися. Замісники хлор і бром можуть змінювати реакційну здатність нітрогрупи, роблячи її менш токсичною або взагалі нетоксичною.

На анілінових похідних також було відзначено, що сполука з однією формою заміщення, тобто або галогеном (Cl, Br, F), або нітро-групою (NO₂), виявляє цитотоксичну активність, причому біологічна активність сполук з одностипним заміщенням галогеном (Cl, F) зростає зі збільшенням числа заміщень (Toolabi, 2019; Viradar, 2023; Romagnoli, 2019).

Заміщення тієно[3,2-d]піримідинового каркасу в положенні 6 електродонорними або електроакцепторними групами змінює біологічну активність тієно[3,2-d]піримідинів, зокрема їх антипроліферативну активність, по-різному. Так влюор-група знижує біологічну активність по відношенню до ракових клітин, а інші галогени, навпаки, посилюють, причому автори дослідження зв'язують такий ефект з масою галогенової функціональної групи і вважають, що збільшення маси призводить до посилення біологічної антипроліферативної активності. Також позитивний вплив мала метална група в положенні 6 тієно[3,2-d]піримідинового каркасу, а метоксигрупа виявилася ще більш активною (Romagnoli, 2019).

Висновки і перспективи подальших досліджень. Приведене дослідження показує, що розроблення біологічно активних сполук на основі тієнопіримідинів для лікування онкологічних захворювань та нових методів їх синтезу є актуальним, проте вкрай складним науковим і технічним завданням, і вимагає серйозного міждисциплінарного підходу із залученням спеціалістів з органічного синтезу, дизайну органічних молекул, біології та фармакології.

Аналіз відібраних праць показує, що автори спираються на попередній досвід та літературні дані й під час вибору відповідних замісників намагаються вводити такі замісники, які вже

показали певну протиракову/протиухлинну активність (наприклад, інгібіторів апоптозу), або проявили функцію інгібіторів FLT3, Mnkс, mTOR/PI3Ka, EGFR, EGFR/HER2, VEGFR-2, B-RAF, CDK4, Аврора-кінази, Tie 2, а також сприяли гальмуванню полімеризації тубуліну та проявляли неселективну антипроліферативну активність.

Результати огляду показують, що порівняно з дослідженнями попередніх десятиліть нові підходи включають синтез трициклічних структур, «прищеплення» до тієнопіримідинових каркасів замісників більш складної конструкції, які у свою чергу самі можуть бути заміщеними, а також створення гібридних молекул, наприклад, кон'югатів, кожен фрагмент яких має свою біологічну активність. На цитотоксичність та антипроліферативну активність впливає: тип конкретного замісника; комбінація різнорідних замісників, оскільки один замісник може зменшувати активність іншого; місце заміщення. Причому наукові роботи показують, що заміщення різнорідними замісниками в одному й тому самому положенні може давати різний цитотоксичний ефект та біологічну активність.

Результати дослідження також показали спроби синтезувати нові похідні, не лише спираючись на вже накопичений емпіричний досвід, але й на цілеспрямований синтез сполук, які мають спорідненість до чого чи іншого рецептора, який бере участь у розвитку онкологічного захворювання.

Таким чином, для майбутнього розвитку області синтезу біологічно активних сполук на основі тієнопіримідинів увагу варто також приділяти дизайну сполуки та вибору оптимального типу замісників і їх положення в структурі для досягнення найкращих показників біологічної активності та токсичності тієнопіримідинів по відношенню до ракових клітин.

Подяка. Авторка висловлює особливу подяку чл.-кор. НАН України, д. фарм. н., д. хім. н., проф. В. П. Черних, д. хім. н., проф. Л. А. Шемчуку, д. хім. н., проф. С. М. Хрипаку за надання можливості проведення наукових досліджень на сучасному рівні, за керування цим напрямком досліджень та обговорення їх результатів, д. біол. н., проф. Л. М. Малоштан та к. мед. н. В. В. Казмірчуку за співпрацю та проведення біологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ali E. M.H., Abdel-Maksoud M.S., Oh C.-H. Thieno[2,3-d]pyrimidine as a promising scaffold in medicinal chemistry: Recent advances. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 27, no. 7. P. 1159–1194. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.044> (date of access: 26.10.2024).
2. Cytotoxicity of dextran-graft-polyacrylamide/zinc oxide nanoparticles against doxorubicin-resistant breast cancer cells / P.A. Virych et al. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2023. Vol. 95, no. 6. P. 73–80. URL: <https://doi.org/10.15407/ubj95.06.073> (date of access: 26.10.2024).
3. Design and Synthesis of New Thiophene/Thieno[2,3-d]pyrimidines along with Their Cytotoxic Biological Evaluation as Tyrosine Kinase Inhibitors in Addition to Their Apoptotic and Autophagic Induction / E.I. Elmongy et al. *Molecules*. 2021. Vol. 27, no. 1. P. 123. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27010123> (date of access: 26.10.2024).
4. 2-Alkyl-Substituted-4-Amino-Thieno[2,3-d]Pyrimidines: Anti-Proliferative Properties to In Vitro Breast Cancer Models / I. Iliev et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 17. P. 6347. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules28176347> (date of access: 26.10.2024).
5. Design, Cytotoxicity and Antiproliferative Activity of 4-Amino-5-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates against MFC-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines / A. Mavrova et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 10. P. 3314. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27103314> (date of access: 26.10.2024).
6. Design, synthesis and evaluation of novel thienopyrimidine-based agents bearing diaryl urea functionality as potential inhibitors of angiogenesis / A. Faraji et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 209. P. 112942. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112942> (date of access: 26.10.2024).
7. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 6-Substituted Thieno[3,2-d]pyrimidine Analogues as Dual Epidermal Growth Factor Receptor Kinase and Microtubule Inhibitors / R. Romagnoli et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 62, no. 3. P. 1274–1290. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01391> (date of access: 26.10.2024).
8. El-Metwally S.A., Khalil A.K., El-Sayed W.M. Design, molecular modeling and anticancer evaluation of thienof[2,3-d]pyrimidine derivatives as inhibitors of topoisomerase II. *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 94. P. 103492. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103492> (date of access: 26.10.2024).
9. In Silico Screening and Anticancer-Apoptotic Evaluation of Newly Synthesized Thienopyrimidine / Sulfoamide Hybrids / E.I. Elmongy et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, no. 13. P. 10827. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms241310827> (date of access: 26.10.2024).

10. Kaliraj S., Jeyalakshmi R., Kathiravan M. K. Synthesis, Cytotoxic Activity and Molecular Docking Studies of New Condensed Thieno[2,3-d]Pyrimidines as Antitumor Agents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2020. Vol. 54, no. 3. P. 258–267. URL: <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02188-w> (date of access: 26.10.2024).
11. Novel thienopyrimidine analogues as potential metabotropic glutamate receptors inhibitors and anticancer activity: Synthesis, In-vitro, In-silico, and SAR approaches / M.A. Khedr et al. *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 109. P. 104729. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104729> (date of access: 26.10.2024).
12. Novel thienopyrimidine derivatives as dual EGFR and VEGFR-2 inhibitors: design, synthesis, anticancer activity and effect on cell cycle profile / A. E. S. Mghwary et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 34, no. 1. P. 838–852. URL: <https://doi.org/10.1080/14756366.2019.1593160> (date of access: 26.10.2024).
13. Recent updates on thienopyrimidine derivatives as anticancer agents / M. T. M. Sayed et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03040-y> (date of access: 26.10.2024).
14. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines / H. U. Rashid et al. *RSC Advances*. 2021. Vol. 11, no. 11. P. 6060–6098. URL: <https://doi.org/10.1039/d0ra10657g> (date of access: 26.10.2024).
15. Rizak H. Study of acute toxicity of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-r-6-r'-thieno[2,3-d]pyrimidines. *International Conference on Science, Innovations and Global Solutions*. Futurity Research Publishing. P. 335–338. URL: <https://futurity-publishing.com/wp-content/uploads/2024/07/Rizak-G.-2024v2.pdf> (date of access: 26.10.2024).
16. Rizak G. V. Search for biologically active substances using the example of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı = Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*. 2023. Vol. 23, No. 1. P. 29–46.
17. Suresha Biradar M., Nargund S. L., Thapa S. Synthesis and Cytotoxicity Assay of Aniline Substituted Thienopyrimidines for Anti-Colorectal Cancer Activity. *Results in Chemistry*. 2023. P. 100926. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100926> (date of access: 26.10.2024).
18. Synthesis, Anticancer Assessment, and Molecular Docking of Novel Chalcone-Thienopyrimidine Derivatives in HepG2 and MCF-7 Cell Lines / G. M. Safwat et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–27. URL: <https://doi.org/10.1155/2021/4759821> (date of access: 26.10.2024).
19. 6-Cinnamoyl-4-arylaminothienopyrimidines as highly potent cytotoxic agents: Design, synthesis and structure-activity relationship studies / M. Toolabi et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 185. P. 111786. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111786> (date of access: 26.10.2024).
20. The synthesis, transformations and biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring / O. D. Vlasova et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, no. 4(72). P. 4–13. URL: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.209835> (date of access: 26.10.2024).
21. Thienopyrimidine: A Promising Scaffold to Access Anti-Infective Agents / P. Lagardère et al. *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 15, no. 1. P. 35. URL: <https://doi.org/10.3390/ph15010035> (date of access: 26.10.2024).

REFERENCES:

1. Ali, E. M. H., Abdel-Maksoud, M. S., & Oh, C.-H. (2019). Thieno[2,3-d]pyrimidine as a promising scaffold in medicinal chemistry: Recent advances. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(7), 1159–1194. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.044>
2. El-Metwally, S. A., Khalil, A. K., & El-Sayed, W. M. (2020). Design, molecular modeling and anticancer evaluation of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives as inhibitors of topoisomerase II. *Bioorganic Chemistry*, 94, 103492. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103492>
3. Elmongy, E. I., Attallah, N. G. M., Altwaijry, N., AlKahtani, M. M., & Henidi, H. A. (2021). Design and Synthesis of New Thiophene/Thieno[2,3-d]pyrimidines along with Their Cytotoxic Biological Evaluation as Tyrosine Kinase Inhibitors in Addition to Their Apoptotic and Autophagic Induction. *Molecules*, 27(1), 123. <https://doi.org/10.3390/molecules27010123>
4. Elmongy, E. I., Binjubair, F. A., Alshehri, O. Y., Baeshen, K. A., Almukhalifi, Z. A., & Henidi, H. A. (2023). In Silico Screening and Anticancer-Apoptotic Evaluation of Newly Synthesized Thienopyrimidine/Sulfonamide Hybrids. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10827. <https://doi.org/10.3390/ijms241310827>
5. Faraji, A., Oghabi Bakhshaiesh, T., Hasanvand, Z., Motahari, R., Nazeri, E., Boshagh, M. A., Firoozpour, L., Mehrabi, H., Khalaj, A., Esmaceli, R., & Foroumadi, A. (2021). Design, synthesis and evaluation of novel thienopyrimidine-based agents bearing diaryl urea functionality as potential inhibitors of angiogenesis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 209, 112942. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112942>
6. Iliev, I., Mavrova, A., Yancheva, D., Dimov, S., Staneva, G., Nesheva, A., Tsoneva, I., & Nikolova, B. (2023). 2-Alkyl-Substituted-4-Amino-Thieno[2,3-d]Pyrimidines: Anti-Proliferative Properties to In Vitro Breast Cancer Models. *Molecules*, 28(17), 6347. <https://doi.org/10.3390/molecules28176347>

7. Kaliraj, S., Jeyalakshmi, R., & Kathiravan, M.K. (2020). Synthesis, Cytotoxic Activity and Molecular Docking Studies of New Condensed Thieno[2,3-d]Pyrimidines as Antitumor Agents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 54(3), 258–267. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02188-w>
8. Khedr, M.A., Abu-Zied, K.M., Zaghary, W.A., Aly, A.S., Shouman, D.N., & Hafez, H. (2021). Novel thienopyrimidine analogues as potential metabotropic glutamate receptors inhibitors and anticancer activity: Synthesis, In-vitro, In-silico, and SAR approaches. *Bioorganic Chemistry*, 109, 104729. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104729>
9. Lagardère, P., Fersing, C., Masurier, N., & Lisowski, V. (2021). Thienopyrimidine: A Promising Scaffold to Access Anti-Infective Agents. *Pharmaceuticals*, 15(1), 35. <https://doi.org/10.3390/ph15010035>
10. Lagardère, P., Fersing, C., Masurier, N., & Lisowski, V. (2021). Thienopyrimidine: A Promising Scaffold to Access Anti-Infective Agents. *Pharmaceuticals*, 15(1), 35. <https://doi.org/10.3390/ph15010035>
11. Mavrova, A., Dimov, S., Sulikovska, I., Yancheva, D., Iliev, I., Tsoneva, I., Staneva, G., & Nikolova, B. (2022). Design, Cytotoxicity and Antiproliferative Activity of 4-Amino-5-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates against MFC-7 and MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Lines. *Molecules*, 27(10), 3314. <https://doi.org/10.3390/molecules27103314>
12. Rashid, H. u., Martines, M.A. U., Duarte, A.P., Jorge, J., Rasool, S., Muhammad, R., Ahmad, N., & Umar, M.N. (2021). Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines. *RSC Advances*, 11(11), 6060–6098. <https://doi.org/10.1039/d0ra10657g>
13. Rizak, G. (2024). Study of Acute Toxicity of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-r-6-r'- thieno[2,3-d]pyrimidines. *International Conference on Science, Innovations and Global Solutions*. (pp. 335-338). Futurity Research Publishing. <https://futurity-publishing.com/wp-content/uploads/2024/07/Rizak-G.-2024v2.pdf>
14. Rizak, G. V. (2023). Search for biologically active substances using the example of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their use in pharmacy and medicine. *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı = Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*, 23(1), 29–46.
15. Romagnoli, R., Prencipe, F., Oliva, P., Baraldi, S., Baraldi, P.G., Schiaffino Ortega, S., Chayah, M., Kimatrai Salvador, M., Lopez-Cara, L. C., Brancale, A., Ferla, S., Hamel, E., Ronca, R., Bortolozzi, R., Mariotto, E., Mattiuzzo, E., & Viola, G. (2019). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 6-Substituted Thieno[3,2-d]pyrimidine Analogues as Dual Epidermal Growth Factor Receptor Kinase and Microtubule Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(3), 1274–1290. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01391>
16. Safwat, G. M., Hassanin, K. M. A., Mohammed, E. T., Ahmed, E. K., Abdel Rheim, M. R., Ameen, M. A., Abdel-Aziz, M., Gouda, A. M., Peluso, I., Almeer, R., Abdel-Daim, M. M., & Abdel-Wahab, A. (2021). Synthesis, Anticancer Assessment, and Molecular Docking of Novel Chalcone-Thienopyrimidine Derivatives in HepG2 and MCF-7 Cell Lines. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–27. <https://doi.org/10.1155/2021/4759821>
17. Sayed, M. T. M., Hassan, R. A., Halim, P. A., & El-Ansary, A. K. (2023). Recent updates on thienopyrimidine derivatives as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*. <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03040-y>
18. Suresha Biradar, M., Nargund, S. L., & Thapa, S. (2023). Synthesis and Cytotoxicity Assay of Aniline Substituted Thienopyrimidines for Anti-Colorectal Cancer Activity. *Results in Chemistry*, 100926. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100926>
19. Toolabi, M., Moghimi, S., Bakhshaiesh, T. O., Salarinejad, S., Aghcheli, A., Hasanvand, Z., Nazeri, E., Khalaj, A., Esmaeili, R., & Foroumadi, A. (2020). 6-Cinnamoyl-4-arylaminothienopyrimidines as highly potent cytotoxic agents: Design, synthesis and structure-activity relationship studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 185, 111786. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111786>
20. Virych, P.A., Chumachenko, V.A., Virych, P.A., Pavlenko, V.O., & Kutsevol, N.V. (2023). Cytotoxicity of dextran-graft-polyacrylamide/zinc oxide nanoparticles against doxorubicin-resistant breast cancer cells. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 95(6), 73–80. <https://doi.org/10.15407/ubj95.06.073>
21. Vlasova, O. D., Vlasov, S. V., Kabachnyy, V. I., & Vlasov, V. S. (2020). The synthesis, transformations and biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 18(4(72)), 4–13. <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.209835>