

УДК 547.732:547.736:615.011.5

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-1-5>

Галина РІЗАК

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

ORCID: 000-0002-0230-2366

Бібліографічний опис статті: Різак, Г. (2025). Інноваційні підходи до синтезу та вивчення біологічної дії нових гетероциклічних сполук на основі амініотіофенів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 1, 31–42, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-1-5>

ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ АМІНОТІОФЕНІВ

Розробка нових гетероциклічних сполук на основі амініотіофенів є одним з пріоритетних напрямків сучасної медичної та фармацевтичної хімії. Особлива увага до цього класу сполук обумовлена їх широким спектром біологічної активності та потенціалом у створенні нових лікарських засобів. Амініотіофени та їх похідні демонструють протимікробні, протизапальні, антиоксидантні та протипухлинні властивості, що робить їх перспективними об'єктами для подальших досліджень та розробки інноваційних терапевтичних агентів. Мета роботи полягає у систематизації та критичному аналізі сучасних методів синтезу гетероциклічних сполук на основі амініотіофенів, а також узагальненні даних щодо їх біологічної активності для визначення найперспективніших напрямків подальших досліджень у цій галузі. Методологія дослідження. В роботі використано комплексний підхід до аналізу наукової літератури з застосуванням систематичного огляду публікацій за останні 10 років у провідних міжнародних базах даних (Scopus, Web of Science, PubMed). Проведено порівняльний аналіз синтетичних методів, включаючи традиційні та інноваційні підходи (мікрохвильовий синтез, «зелена хімія», багатокомпонентні реакції). Систематизовано дані щодо біологічної активності отриманих сполук з використанням методів хемоінформатики та QSAR-аналізу. Наукова новизна. Вперше проведено комплексний аналіз взаємозв'язку між структурними модифікаціями амініотіофенів та їх біологічною активністю. Запропоновано нову класифікацію методів синтезу гетероциклічних похідних амініотіофенів з урахуванням принципів «зеленої хімії». Виявлено перспективні структурні фрагменти для дизайну нових біологічно активних сполук. Розроблено рекомендації щодо оптимізації синтетичних протоколів для підвищення виходу цільових продуктів. Висновки. На основі проведеного дослідження встановлено, що найбільш перспективними напрямками синтезу гетероциклічних сполук на основі амініотіофенів є застосування мікрохвильового випромінювання та багатокомпонентних реакцій, що дозволяє значно скоротити час реакції та підвищити вихід продуктів. Визначено ключові структурні фрагменти, що відповідають за прояв специфічної біологічної активності. Показано, що модифікація аміногрупи та введення додаткових гетероциклічних фрагментів суттєво впливає на спектр біологічної дії отриманих сполук. Результати дослідження створюють теоретичне підґрунтя для розробки нових лікарських засобів на основі похідних амініотіофенів та оптимізації методів їх синтезу.

Ключові слова: амініотіофени, гетероциклічні сполуки, органічний синтез, біологічна активність, інноваційні методи синтезу.

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. (2025). Innovatsiini pidkhody do syntezy ta vyvchennia biolohichnoi dii novykh heterotsyklichnykh spoluk na osnovi aminotiofeniv [Innovative approaches to the synthesis and study of biological action of new heterocyclic compounds based on aminothiophenes]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 1, 31–42, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-1-5>

INNOVATIVE APPROACHES TO THE SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTION OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON AMINOTHIOPHENES

The development of new heterocyclic compounds based on aminothiophenes is one of the priority areas of modern medicinal and pharmaceutical chemistry. Particular attention is paid to this class of compounds due to their wide range of biological activity and potential for the development of new drugs. Aminothiophenes and their derivatives demonstrate antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant and antitumour properties, which makes them promising targets for further research and development of innovative therapeutic agents. The aim of this work is to systematise and critically analyse modern methods for the synthesis of heterocyclic compounds based on amino thiophenes, as well as to summarise data on their biological activity to identify the most promising areas for further research in this area. Research methodology. The study used a comprehensive approach to the analysis of scientific literature using a systematic review of publications over the past 10 years in leading international databases (Scopus, Web of Science, PubMed). A comparative analysis of synthetic methods, including traditional and innovative approaches (microwave synthesis, green chemistry, multicomponent reactions), was carried out. The data on the biological activity of the obtained compounds were systematised using chemoinformatics and QSAR analysis. Scientific novelty. For the first time, a comprehensive analysis of the relationship between structural modifications of amino thiophenes and their biological activity was carried out. A new classification of methods for the synthesis of heterocyclic aminothiophene derivatives was proposed, taking into account the principles of 'green chemistry'. Promising structural fragments for the design of new biologically active compounds were identified. Recommendations for optimisation of synthetic protocols to increase the yield of target products were developed. Conclusions. Based on the study, it was found that the most promising directions for the synthesis of heterocyclic compounds based on aminothiophenes are the use of microwave radiation and multicomponent reactions, which can significantly reduce the reaction time and increase the yield of products. The key structural fragments responsible for the manifestation of specific biological activity have been identified. It is shown that modification of the amino group and introduction of additional heterocyclic fragments significantly affect the spectrum of biological action of the obtained compounds. The results of the study provide a theoretical basis for the development of new drugs based on aminothiophene derivatives and the optimisation of their synthesis methods.

Key words: aminothiophenes, heterocyclic compounds, organic synthesis, biological activity, innovative methods of synthesis.

Актуальність проблеми. Розробка нових лікарських засобів залишається одним із пріоритетних напрямків сучасної медичної та фармацевтичної хімії. Особливу увагу дослідників привертають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні амініотіофенів, що характеризуються широким спектром біологічної активності та є перспективними об'єктами для створення інноваційних терапевтичних агентів (Parveen et al., 2022). Актуальність дослідження нових гетероциклічних сполук на основі амініотіофенів обумовлена кількома важливими факторами. По-перше, тіофенове ядро є важливим фармакофором, що входить до складу багатьох природних та синтетичних біологічно активних молекул (Thakur et al., 2024), по-друге, наявність аміногрупи в структурі таких сполук відкриває широкі можливості для подальшої хімічної модифікації та оптимізації їхніх властивостей (Fahim et al., 2024).

Сучасні дослідження демонструють, що похідні амініотіофенів проявляють протимікробну, протигрибкову, протизапальну та протипухлинну активність (Mohamed et al., 2024). Особливо важливим є пошук нових сполук

з покращеними фармакологічними властивостями та зниженою токсичністю, що можуть стати альтернативою існуючим лікарським засобам, особливо в умовах зростання антибіотикорезистентності та появи нових штамів патогенних мікроорганізмів (Sadek et al., 2023).

Інноваційні підходи до синтезу таких сполук, включаючи використання сучасних методів комбінаторної хімії, мікрохвильового синтезу та зелених технологій, дозволяють не лише оптимізувати процес отримання цільових продуктів, але й забезпечити їх структурне різноманіття для подальшого біологічного скринінгу (Xuan, 2021). Важливим аспектом є також розробка методів спрямованого синтезу, що базуються на розумінні взаємозв'язку між структурою та активністю сполук (SAR) (Luna et al., 2021). Таким чином, дослідження нових методів синтезу та вивчення біологічної дії гетероциклічних сполук на основі амініотіофенів є актуальним завданням сучасної органічної та медичної хімії, що має важливе практичне значення для розробки нових лікарських засобів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Синтез та дослідження біологічно активних

гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів є одним із пріоритетних напрямів сучасної органічної та медичної хімії (Різак, Сабов, 2024; Різак, 2024). За останні роки значно зросла кількість публікацій, присвячених розробці нових методів синтезу та вивченню властивостей цього класу сполук. Проведені дослідження демонструють високу ефективність використання 2-амінотіофенів як вихідних реагентів для синтезу нових конденсованих гетероциклічних систем із потенційною протимікробною активністю (Різак, 2024). Також висвітлено розробку інноваційного підходу до синтезу тіофеновмісних 1,3,4-оксадіазолів із використанням мікрохвильового випромінювання, що дозволяє значно скоротити час реакції та підвищити вихід цільових продуктів (Сімурова, Попова, 2022).

Важливим напрямом є вивчення механізмів біологічної дії синтезованих сполук (Різак, 2023), що виявило виражену протизапальну активність деяких похідних амінотіофенів завдяки інгібуванню ключових ферментів запального процесу. Встановлено кореляцію між структурою замісників у тіофеновому кільці та антиоксидантною активністю сполук (Василенко, 2023). Особливу увагу привертають дослідження, які демонструють перспективність використання амінотіофенів для створення нових протипухлинних препаратів. У результаті синтезовано серію нових похідних і проведено їх скринінг на різних лініях ракових клітин, що дозволило визначити сполуки-лідери для їх подальшої оптимізації (Крицишин-Дилевич, 2021; Duvauchelle et al., 2023).

Мета дослідження – систематизація та критичний аналіз сучасних наукових даних щодо методів синтезу та біологічної активності нових гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів, а також визначення перспективних напрямків подальших досліджень у цій галузі.

Робота спрямована на узагальнення інноваційних синтетичних підходів, встановлення взаємозв'язку між структурою та активністю отриманих сполук, а також оцінку їхнього потенціалу як основи для розробки нових біологічно активних речовин.

Матеріали та методи. Для підготовки цього дослідження було проведено системний аналіз наукової літератури за період 2019–2024 років, присвяченої синтезу та дослідженню біологічної

активності гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів. Пошук здійснювався у провідних наукометричних базах даних, зокрема Scopus, Web of Science, PubMed та SciFinder.

Критеріями включення публікацій до огляду були:

- наявність детального опису методів синтезу нових гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів;
- представлення результатів дослідження біологічної активності синтезованих сполук;
- використання сучасних методів аналізу та характеристики отриманих сполук.

Особлива увага приділялась роботам, що описують інноваційні синтетичні підходи та містять дані щодо зв'язку між структурою й активністю досліджуваних сполук. При аналізі літературних джерел оцінювались актуальність запропонованих методів синтезу, їх препаративні можливості та потенціал практичного застосування отриманих сполук.

Виклад основного матеріалу дослідження. Сучасний розвиток медичної та фармацевтичної хімії характеризується інтенсивним пошуком нових біологічно активних сполук, що є основою для створення ефективних лікарських засобів. Особливу увагу дослідників привертають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні тіофену, що обумовлено їхнім широким спектром біологічної активності та відносно низькою токсичністю (Abedinifar et al., 2021; Sumithra, 2023).

Амінотіофени належать до важливого класу органічних сполук, які слугують ключовими блоками для синтезу різноманітних гетероциклічних систем. Наявність аміногрупи в молекулі тіофену відкриває широкі можливості для подальших хімічних перетворень і створення нових біологічно активних молекул (Asiri, 2021). Розробка ефективних методів синтезу амінотіофенів залишається актуальним завданням органічної хімії. Традиційні підходи включають відновлення нітротіофенів, нуклеофільне заміщення галогенотіофенів і реакції cross-coupling. Останні дослідження демонструють значний прогрес у розробці нових синтетичних стратегій (Yang, 2024). Особливої уваги заслуговує метод мікрохвильового синтезу амінотіофенів, який дозволяє значно скоротити час реакції та підвищити її селективність. Використання мікрохвильового випромінювання сприяє

Таблиця 1

Інноваційні підходи до синтезу та вивчення біологічної дії нових гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів

Аспект дослідження	Інноваційний підхід	Ключові результати	Біологічна активність
Методи синтезу	мікрохвильовий синтез амінотіофенів	скорочення часу реакції до 15–20 хв.; підвищення виходу продукту на 20–30 % екологічність процесу	не застосовується
Модифікація структури	введення фармакофорних замісників у положення 2 та 3 тіофенового кільця	отримання нових похідних з високою чистотою; оптимізація синтетичного протоколу	протизапальна активність
Механізм дії	комп'ютерне моделювання взаємодії з біомішенями	визначення механізму зв'язування з рецепторами; прогнозування біологічної активності	протимікробна та протигрибкова дія
Біологічні дослідження	високопропускний скринінг	ідентифікація найбільш активних сполук; встановлення залежності структура-активність	протипухлинна активність
«Зелена хімія»	використання екологічних розчинників та каталізаторів	зменшення впливу на навколишнє середовище; підвищення безпечності синтезу	не застосовується

Джерело: узагальнено на основі [18–27].

проведенню реакцій у більш м'яких умовах, що особливо важливо під час роботи з термічно нестабільними сполуками (Peng, 2024).

Функціоналізація амінотіофенів є ключовим етапом у створенні нових біологічно активних сполук. Сучасні дослідження демонструють різноманітні підходи до модифікації аміногрупи – ацилювання та алкілювання

залишаються найбільш поширеними методами функціоналізації. При цьому використання новітніх каталізаторів дозволяє проводити ці реакції з високою селективністю та виходом (Named, 2022). Провідні аспекти інноваційних підходів до синтезу та вивчення біологічної дії нових гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів наведено у табл. 1.

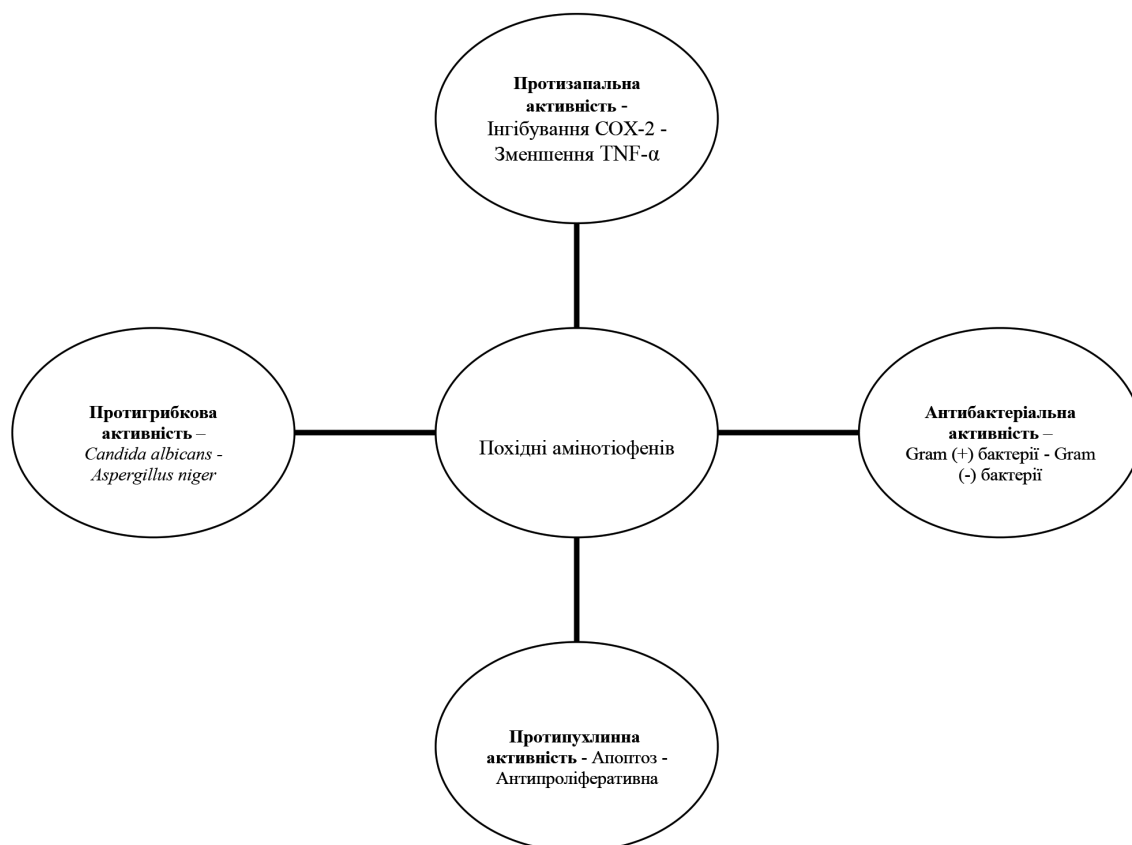


Рис. 1. Протизапальна, антибактеріальна, протигрибкова і протипухлинна активність нових гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів

Особливий інтерес становлять реакції утворення основ Шиффа на основі амінотіофенів, які можуть бути використані для подальшої циклізації та створення складних гетероциклічних систем (Luna, 2021). Дослідження біологічної активності нових гетероциклічних сполук на основі амінотіофенів демонструють їх значний терапевтичний потенціал. Виявлено, що різні похідні проявляють протимікробну активність – ряд N-заміщених амінотіофенів показав високу активність проти грампозитивних та грамнегативних бактерій (Mehdhar, 2023); протигрибкову дію – деякі похідні демонструють значну активність проти різних видів *Candida* (Oliveira, 2022) та протизапальні властивості – встановлено, що певні похідні амінотіофенів здатні інгібувати ключові ферменти запального процесу (da Cruz, 2021) (рис. 1).

Вивчення механізмів біологічної дії нових сполук має вирішальне значення для розуміння їхнього терапевтичного потенціалу. Сучасні дослідження з використанням методів молекулярного докінгу та QSAR-аналізу дають змогу прогнозувати взаємодію синтезованих сполук із біологічними мішенями (Hossan, 2023).

Встановлено, що багато похідних амінотіофенів проявляють свою активність через інгібування специфічних ферментів, взаємодію з рецепторами клітинної мембрани та вплив на процеси передачі клітинних сигналів (Kassab, 2024).

Сучасні тенденції у розробці нових лікарських засобів вказують на необхідність створення більш селективних та ефективних сполук. У цьому контексті похідні амінотіофенів викликають особливий інтерес завдяки можливості їхньої спрямованої модифікації (Yan, 2023).

Висновки і перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз літературних джерел та наукових даних щодо синтезу та біологічної активності похідних амінотіофенів дозволяє сформулювати низку важливих висновків. Розробка сучасних методів синтезу із використанням мікрохвильового випромінювання забезпечує значне вдосконалення технологічних підходів. Зокрема, застосування цього методу дозволяє суттєво скоротити час реакції, підвищити вихід цільових продуктів та уникнути використання жорстких умов, що є важливим для роботи з термічно нестабільними сполуками.

Встановлено, що фармакофорна модифікація амінотіофенів, зокрема введення замісників у положення 2 та 3 тіофенового кільця, сприяє отриманню нових сполук із високою біологічною активністю. Особливу увагу привертають похідні, які демонструють протизапальну та протимікробну активність. Такий підхід відкриває перспективи для створення нових лікарських засобів із заданими властивостями.

Комп'ютерне моделювання та молекулярний докінг відіграють ключову роль у розумінні механізмів взаємодії синтезованих сполук із біологічними мішенями. Ці методи дозволяють раціоналізувати процес дизайну лікарських засобів, що сприяє підвищенню їхньої селективності та ефективності.

Впровадження принципів «зеленої хімії» у синтез амінотіофенів забезпечує екологічну безпеку виробничих процесів. Зокрема, використання екологічних розчинників та каталізаторів відповідає сучасним вимогам до хімічного виробництва, що робить цей напрям перспективним для масштабування в промислових умовах.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на розширення спектра досліджених біологічних активностей похідних амінотіофенів, зокрема їхнього протипухлинного потенціалу. Перспективними є сполуки, які поєднують у собі кілька механізмів дії, що підтверджується результатами досліджень *in vitro* та *in vivo*. Це відкриває можливості для створення ефективних терапевтичних засобів із подвійною або комбінованою дією.

Таким чином, дослідження похідних амінотіофенів демонструє їхній значний потенціал у розробці нових лікарських засобів, що потребує подальшого вивчення їхніх властивостей і масштабування синтетичних методів для практичного застосування.

Проведене дослідження створило наукове підґрунтя для подальшої розробки нових лікарських засобів на основі похідних амінотіофенів. Визначено перспективні напрямки досліджень, які спрямовані на оптимізацію структури потенційних біологічно активних сполук, що може значно підвищити ефективність і селективність їхньої дії.

Подальші дослідження мають зосередитися на розробці нових методів синтезу із застосуванням принципів «зеленої хімії». Використання екологічно безпечних технологій сприятиме

зниженню впливу на довкілля та підвищенню економічної ефективності синтетичних процесів. Особливу увагу слід приділити створенню гібридних молекул на основі амінотіофенів, які можуть поєднувати різні механізми дії для досягнення синергічного терапевтичного ефекту.

Крім того, перспективним є вивчення механізмів дії похідних амінотіофенів на молекулярному рівні, зокрема їхньої взаємодії з біологічними мішенями. Це дозволить раціоналізувати дизайн нових сполук і забезпечити більш ефективний підхід до створення лікарських засобів

із прогнозованими властивостями (Duvauchelle, 2023).

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. Крищин-Дилевич А. П. 4-тіазолідиони та споріднені гетероцикли в дизайні протипаразитарних та протипухлинних агентів як поліфармакологічних лікоподібних молекул: *автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук*: 15.00.02 / А. П. Крищин-Дилевич; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. Львів. 2021. 44 с.
2. Різак Г.В. Біоорганічна хімія: навч.-метод. посіб. Ужгород : ФОП Сабов А. М., 2024. 667 с.
3. Різак Г.В. Вивчення антимікробної дії етил 3-R-4-R-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 3-R-4-R-2-амінотіофен-3-карбонових кислот, їх уреїдних похідних, 2, 4-діоксо-та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно [2, 3-d] піримідинів. *Хімічні проблеми сьогодення*. 2024. С. 36–38. URL: <https://jhp.s.donnu.edu.ua/article/view/15541> (дата звернення: 20.01.2025).
4. Різак Г.В. Використання програми PASS для прогнозування біологічної активності синтезованих сполук з метою подальшого дослідження біологічних властивостей 2,4-діоксо- ТА 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-D]піримідинів. *Multidisciplinary challenges of contemporary science: innovations and cooperation* (15 Wrzesień 2023 r., Polska). Futurity-Publishing. 2023. С. 355-361. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/53892> (дата звернення: 20.01.2025).
5. Різак Г.В. Методологія органічного синтезу: навч. посіб. / Ужгород : ФОП Сабов А.М. 2024. 490 с.
6. Сімурова Н., Попова І. Зручний метод одержання похідних 1,3,4-оксадіазолів. *Актуальні проблеми хімії та хімічної технології*: тези доповідей І Міжнародної науково-практичної конференції, 30 листопада 2022 р. Київ : НУХТ, 2022. С. 275–276. URL: <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/45108> (дата звернення: 20.01.2025).
7. Chitosan-Based Films with 2-Aminothiophene Derivative: Formulation, Characterization and Potential Antifungal Activity / V.d.S.Oliveira et al. *Marine Drugs*. 2022. Vol. 20, no. 2. P. 103. <https://doi.org/10.3390/md20020103> (date of access: 19.01.2025).
8. Computer-Aided drug design of new 2-amino-thiophene derivatives as anti-leishmanial agents / I.S.Luna et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023. P. 115223. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115223> (date of access: 19.01.2025).
9. Design, Synthesis and Antifungal Activity of New Schiff Bases Bearing 2-Aminothiophene Derivatives Obtained by Molecular Simplification / I.Luna et al. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2021. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210004> (date of access: 19.01.2025).
10. Design, synthesis and antimicrobial activity of novel 2-aminothiophene containing cyclic and heterocyclic moieties / Y.I.Asiri et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021. Vol. 44. P. 128117. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128117> (date of access: 19.01.2025).
11. Dual Function of 4-Aminothiophene in Surface-Enhanced Raman Scattering Application as an Internal Standard and Adsorbent for Controlling Au Nanocrystal Morphology / X.Yan et al. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2023. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c19390> (date of access: 19.01.2025).
12. Duvauchelle V., Meffre P., Benfodda Z. Green methodologies for the synthesis of 2-aminothiophene. *Environmental Chemistry Letters*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01482-1> (date of access: 19.01.2025).
13. Duvauchelle V., Meffre P., Benfodda Z. Recent contribution of medicinally active 2-aminothiophenes: A privileged scaffold for drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022. P. 114502. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114502> (date of access: 19.01.2025).

14. Eco-Friendly Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural and Its Applications as a Starting Material to Synthesize Valuable Heterocyclic Compounds / H.B.Phan et al. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2022. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c08211> (date of access: 19.01.2025).
15. Effect of green solvents physical, chemical, biological and bonding nature on 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid by DFT and TD-DFT approach – An antiviral agent / M.Sumithra et al. *Journal of the Indian Chemical Society*. 2022. P. 100867. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100867> (date of access: 19.01.2025).
16. Electrochemical oxidative C H sulfonylation of thiophenes: Site-selective access to 2-arylsulfonylthiophenes / Z.Yang et al. *Tetrahedron Letters*. 2024. P. 155208. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.155208> (date of access: 19.01.2025).
17. Fahim A. M., Ismael E. H. I., Tolan H. E. M. Numerous Heterocyclic Compounds with an Isonicotinic Moiety have Been Studied for Their Synthesis, Antibacterial, Anticancer, Docking Simulation, and DFT Characteristics. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2023. P. 1–42. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2266549> (date of access: 19.01.2025).
18. Green synthesis of biologically important 2-aminothiophenes by the mediation of ZnO@SiO₂-NH₂ nanoparticle as an important anti-liver cancer alternative for valproate / F. Gao et al. *Chemical Papers*. 2021. Vol. 75, no. 6. P. 2647–2654. <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01509-x> (date of access: 19.01.2025).
19. Heterocyclization of 2-thiophenamine: Design of novel thiophene with azole and azine moieties / E.Hamed et al. *Bulletin of Faculty of Science, Zagazig University*. 2022. Vol. 2022, no. 2. P. 47–56. <https://doi.org/10.21608/bfszu.2022.130929.1123> (date of access: 19.01.2025).
20. Investigating the antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel thiophene derivatives by in-vitro studies, molecular docking, spectral analysis, and quantum chemical calculations / M.A.F.Mohamed et al. *Journal of Molecular Structure*. 2024. P. 137810. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137810> (date of access: 19.01.2025).
21. Kassab A. E., Gedawy E. M., Sayed A. S. Fused thiophene as a privileged scaffold: A review on anti-Alzheimer's disease potentials via targeting cholinesterases, monoamine oxidases, glycogen synthase kinase-3, and Aβ aggregation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. P. 131018. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131018> (date of access: 20.01.2025).
22. Kralj S., Jukić M., Bren U. Molecular Filters in Medicinal Chemistry. *Encyclopedia*. 2023. Vol. 3, no. 2. P. 501–511. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3020035> (date of access: 19.01.2025).
23. Medicinal chemistry-based perspective on thiophene and its derivatives: Exploring the structural insights to discover plausible druggable leads / S. Thakur et al. *RSC Medicinal Chemistry*. 2024. <https://doi.org/10.1039/d4md00450g> (date of access: 19.01.2025).
24. Microwave-assisted synthesis of biodegradable and antibacterial thiophene, furan and thiazole derivatives / M. Rosales-Hurtado et al. *Environmental Chemistry Letters*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01522-w> (date of access: 19.01.2025).
25. N-, O- and S-Heterocycles Synthesis in Deep Eutectic Solvents / S. Perrone et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28, no. 8. P. 3459. <https://doi.org/10.3390/molecules28083459> (date of access: 19.01.2025).
26. Parveen A., Sharma P., Vishnoi G., Gaur K., Jough S. S., Arya M. An updated review on synthetic features, chemical sciences, and pharmacological implications of the 2-aminothiophene derivatives. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2022. P. 1810–1825.
27. Recent Achievement in the Synthesis of Imidazoles / T. T. Hieu et al. *Current Organic Chemistry*. 2023. Vol. 27. <https://doi.org/10.2174/0113852728259414231010050749> (date of access: 19.01.2025).
28. Recent Developments in the Synthesis of Hybrid Heterocycles, A Promising Approach to Develop Multi-target Antibacterial Agents. / K. U. Sadek et al. *Journal of Molecular Structure*. 2023. P. 135616. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135616> (date of access: 19.01.2025).
29. Recent strategies in the synthesis of thiophene derivatives: highlights from the 2012–2020 literature / F. Abedinifar et al. *Molecular Diversity*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10128-9> (date of access: 19.01.2025).
30. Structure–Activity Relationship Studies of Antimalarial *Plasmodium* Proteasome Inhibitors—Part II / H. Zhang et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2023. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01651> (date of access: 19.01.2025).
31. Syntheses of Thiophenes - Recent Advances / X. Peng et al. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2024. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300631> (date of access: 19.01.2025).
32. Synthesis of New Substituted Thiophene Derivatives and Evaluating their Antibacterial and Antioxidant Activities / F. S. Mehdhar et al. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2022. P. 1–16. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2092518> (date of access: 19.01.2025).

33. Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Hirshfeld Surface, Electronic Excitation, Molecular Docking, and DFT Studies on 2-Amino Thiophene Derivative / A. Fatima et al. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2022. P. 1–32. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2032769> (date of access: 19.01.2025).
34. Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of new 4-aminothiophene and thienopyrimidine compounds / A. Hossan et al. *Journal of Taibah University for Science*. 2023. Vol. 17, no. 1. <https://doi.org/10.1080/16583655.2023.2164993> (date of access: 19.01.2025).
35. Synthesis, molecular modelling, and anticancer activity of new thiophene and thiophene-pyrazole analogues incorporating benzene-sulfonamide moiety as carbonic anhydrase isozymes (CA-IX and CA-XII) / A. I. Alalawy et al. *Journal of Molecular Structure*. 2023. P. 136609. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136609> (date of access: 19.01.2025).
36. Thiophene-Based Compounds with Potential Anti-Inflammatory Activity / R. M. D. da Cruz et al. *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14, no. 7. P. 692. <https://doi.org/10.3390/ph14070692> (date of access: 19.01.2025).

REFERENCES:

1. Kryshchysyn-Dylevych, A. P. (2021). 4-thiazolidinones and related heterocycles in the design of antiparasitic and anticancer agents as polypharmacological drug-like molecules: Abstract of dissertation for Doctor of Pharmaceutical Sciences: 15.00.02. Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv. [in Ukrainian].
2. Rizak, H. V. (2024). *Bioorganichna khimiia: navch.-metod. posib. [Bioorganic chemistry: Educational and methodological manual]*. Uzhhorod: FOP Sabov A. M. [in Ukrainian].
3. Rizak, H. V. (2024). Vyvchennia antymikrobnii dii etyl 3-R-4-R-2-aminitiofen-3-karboksylativ, nitryliv 3-R-4-R-2-aminitiofen-3-karbonovykh kyslot, yikh ureidnykh pokhidnykh, 2,4-diokso-ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R'-tieno[2,3-d]pyrimidyniv [Study of the antimicrobial action of ethyl 3-R-4-R-2-aminothiophene-3-carboxylates, nitriles of 3-R-4-R-2-aminothiophene-3-carboxylic acids, their ureide derivatives, 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines]. *Khimichni problemy sohodennia – Chemical Problems of Today*, 2024, 36–38. Retrieved from <https://jhps.donnu.edu.ua/article/view/15541> [in Ukrainian].
4. Rizak, H. V. (2023). Vykorystannia prohramy PASS dlia prohnozuvannia biolohichnoi aktyvnosti syntezovanykh spolk z metoiu podalshoho doslidzhennia biolohichnykh vlastyvostei 2,4-diokso- ta 4-imino-2-okso-3-fenil-5-R-6-R'-tieno[2,3-D]pyrimidyniv [Use of the PASS program for predicting the biological activity of synthesized compounds for further study of the biological properties of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-D]pyrimidines]. *Multidyscyplinarne wyzwania współczesnej nauki: innowacje i współpraca (15 Wrzesień 2023 r., Polska)* (pp. 355–361). Futurity-Publishing. Retrieved from <https://dSPACE.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/53892> [in Ukrainian].
5. Rizak, H. V. (2024). *Metodolohiia orhanichnoho syntesu: navch. posib. [Methodology of organic synthesis: Textbook]*. Uzhhorod: FOP Sabov A. M. [in Ukrainian].
6. Simurova, N., & Popova, I. (2022). Zruchnyi metod oderzhannia pokhidnykh 1,3,4-oksadiazoliv [A convenient method for obtaining 1,3,4-oxadiazole derivatives]. *Aktualni problemy khimii ta khimichnoi tekhnolohii: tezy dopovidei I Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii, 30 lystopada 2022 r.* (pp. 275–276). NUFT. Retrieved from <https://dSPACE.nuft.edu.ua/handle/123456789/45108> [in Ukrainian].
7. Oliveira, V. d. S., et al. (2022). Chitosan-based films with 2-aminothiophene derivative: Formulation, characterization and potential antifungal activity. *Marine Drugs*, 20(2), 103. <https://doi.org/10.3390/md20020103>
8. Luna, I. S., et al. (2023). Computer-aided drug design of new 2-amino-thiophene derivatives as anti-leishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 115223. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115223>
9. Luna, I., et al. (2021). Design, synthesis and antifungal activity of new Schiff bases bearing 2-aminothiophene derivatives obtained by molecular simplification. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210004>
10. Asiri, Y. I., Muhsinah, A. B., Alsayari, A., Venkatesan, K., Al-Ghorbani, M., & Mabkhot, Y. N. (2021). Design, synthesis and antimicrobial activity of novel 2-aminothiophene containing cyclic and heterocyclic moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 44, 128117. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128117>
11. Yan, X., Zhao, H., Shi, X., Yang, Z., & Ma, J. (2023). Dual Function of 4-Aminothiophene in Surface-Enhanced Raman Scattering Application as an Internal Standard and Adsorbent for Controlling Au Nanocrystal Morphology. *ACS Applied Materials & Interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c19390>
12. Duvauchelle, V., Meffre, P., & Benfodda, Z. (2022). Green methodologies for the synthesis of 2-aminothiophene. *Environmental Chemistry Letters*. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01482-1>
13. Phan, H. B., Luong, C. M., Nguyen, L. P., Bui, B. T., Nguyen, H. T., Mai, B. V., Mai, T. V. T., Huynh, L. K., & Tran, P. H. (2022). Eco-Friendly Synthesis of 5-Hydroxymethylfurfural and Its Applications as a Starting Material to Synthesize Valuable Heterocyclic Compounds. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c08211>

14. Sumithra, M., Sundaraganesan, N., Venkata Prasad, K., Rajesh, R., Vetrivelan, V., Ilangoan, V., Irfan, A., & Muthu, S. (2022). Effect of green solvents physical, chemical, biological and bonding nature on 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid by DFT and TD-DFT approach – An antiviral agent. *Journal of the Indian Chemical Society*, 100867. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100867>
15. Yang, Z., Qiao, Z., Yu, X., Yang, H., Yuan, M., & Jin, Y. (2024). Electrochemical oxidative CH sulfonylation of thiophenes: Site-selective access to 2-arylsulfonylthiophenes. *Tetrahedron Letters*, 155208. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.155208>
16. Fahim, A.M., Ismael, E.H.I., & Tolan, H.E.M. (2023). Numerous heterocyclic compounds with an isonicotinic moiety have been studied for their synthesis, antibacterial, anticancer, docking simulation, and DFT characteristics. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1–42. URL: <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2266549>
17. Gao, F., Yang, J., Geng, Y., Liu, B., Zhang, R., & Zhang, M. (2021). Green synthesis of biologically important 2-aminothiophenes by the mediation of ZnO@SiO₂-NH₂ nanoparticle as an important anti-liver cancer alternative for valproate. *Chemical Papers*, 75(6), 2647–2654. <https://doi.org/10.1007/s11696-021-01509-x>
18. Hamed, E., Assy, M., El-Said, E., & Shehta, W. (2022). Heterocyclization of 2-thiophenamine: Design of novel thiophene with azole and azine moieties. *Bulletin of Faculty of Science, Zagazig University*, 2022(2), 47–56. <https://doi.org/10.21608/bfszu.2022.130929.1123>
19. Mohamed, M.A.F., Roy, N., Benjamin, I., Joo, S.W., Musthafa, Y.M.M., Ghfar, A.A., Obunukwu, G.M., Akor, F.O., & Louis, H. (2024). Investigating the antimicrobial and anti-inflammatory activities of novel thiophene derivatives by in-vitro studies, molecular docking, spectral analysis, and quantum chemical calculations. *Journal of Molecular Structure*, 137810. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137810>
20. Kassab, A.E., Gedawy, E.M., & Sayed, A.S. (2024). Fused thiophene as a privileged scaffold: A review on anti-Alzheimer's disease potentials via targeting cholinesterases, monoamine oxidases, glycogen synthase kinase-3, and A β aggregation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 131018. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131018>
21. Kralj, S., Jukić, M., & Bren, U. (2023). Molecular filters in medicinal chemistry. *Encyclopedia*, 3(2), 501–511. URL: <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3020035>
22. Thakur, S., Kumar, D., Jaiswal, S., Goel, K.K., Rawat, P., Srivastava, V., Dhiman, S., R Jadhav, H., & Dwivedi, A.R. (2024). Medicinal chemistry-based perspective on thiophene and its derivatives: Exploring the structural insights to discover plausible druggable leads. *RSC Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/d4md00450g>
23. Rosales-Hurtado, M., Duvauchelle, V., Bénimélys, D., Ogawa-Okada, M., Yamamoto, N., Meffre, P., Szurmant, H., & Benfodda, Z. (2022). Microwave-assisted synthesis of biodegradable and antibacterial thiophene, furan and thiazole derivatives. *Environmental Chemistry Letters*. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01522-w>
24. Perrone, S., Messa, F., Troisi, L., & Salomone, A. (2023). N-, O- and S-Heterocycles Synthesis in Deep Eutectic Solvents. *Molecules*, 28(8), 3459. <https://doi.org/10.3390/molecules28083459>
25. Parveen, A., Sharma, P., Vishnoi, G., Gaur, K., Jough, S. S., & Arya, M. (2022). An updated review on synthetic features, chemical sciences, and pharmacological implications of the 2-aminothiophene derivatives. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 1810–1825
26. Hieu, T.T., Dung, V.C., Chung, N.T., & Duc, D.X. (2023). Recent Achievement in the Synthesis of Imidazoles. *Current Organic Chemistry*, 27. <https://doi.org/10.2174/0113852728259414231010050749> (date of access: 19.01.2025).
27. Sadek, K.U., Mekheimer, R.A., Abd-Elmonem, M., Abo-Elsoud, F.A., Hayallah, A.M., Mostafa, S.M., Abdellattif, M.H., Abourehab, M.A.S., Farghaly, T.A., & Elkamhawy, A. (2023). Recent Developments in the Synthesis of Hybrid Heterocycles, A Promising Approach to Develop Multi-target Antibacterial Agents. *Journal of Molecular Structure*, 135616. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135616>
28. Abedinifar, F., Babazadeh Rezaei, E., Biglar, M., Larijani, B., Hamedifar, H., Ansari, S., & Mahdavi, M. (2020). Recent strategies in the synthesis of thiophene derivatives: highlights from the 2012–2020 literature. *Molecular Diversity*. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10128-9>
29. Zhang, H., Ginn, J., Zhan, W., Leung, A., Liu, Y.J., Toita, A., Okamoto, R., Wong, T.-T., Imaeda, T., Hara, R., Michino, M., Yukawa, T., Chelebieva, S., Tumwebaze, P.K., Vendome, J., Beuming, T., Sato, K., Aso, K., Rosenthal, P.J., ... Lin, G. (2023). Structure–Activity Relationship Studies of Antimalarial *Plasmodium* Proteasome Inhibitors–Part II. *Journal of Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01651>
30. Peng, X., Yin, G., Wu, K., Wu, G., Chen, J., & Wang, Z. (2024). Syntheses of Thiophenes - Recent Advances. *Asian Journal of Organic Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300631>
31. Mehdar, F.S., Abdel-Galil, E., Saeed, A., Abdel-Latif, E., & Abd El Ghani, G.E. (2022). Synthesis of New Substituted Thiophene Derivatives and Evaluating their Antibacterial and Antioxidant Activities. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1–16. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2092518>

32. Fatima, A., Khanum, G., Verma, I., Butcher, R. J., Siddiqui, N., Srivastava, S. K., & Javed, S. (2022). Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Hirshfeld Surface, Electronic Excitation, Molecular Docking, and DFT Studies on 2-Amino Thiophene Derivative. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1–32. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2032769>
33. Hossan, A., Alsahag, M., Alisaac, A., Bamaga, M.A., Alalawy, A.I., & El-Metwaly, N.M. (2023). Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of new 4-aminothiophene and thienopyrimidine compounds. *Journal of Taibah University for Science*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/16583655.2023.2164993>
34. Alalawy, A.I., Alatawi, K., Alenazi, N.A., Qarah, A.F., Alatawi, O.M., Alnoman, R.B., Alharbi, A., & El-Metwaly, N.M. (2023). Synthesis, molecular modelling, and anticancer activity of new thiophene and thiophene-pyrazole analogues incorporating benzene-sulfonamide moiety as carbonic anhydrase isozymes (CA-IX and CA-XII). *Journal of Molecular Structure*, 136609. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136609>
35. da Cruz, R. M. D., Mendonça-Junior, F. J. B., de Mélo, N. B., Scotti, L., de Araújo, R. S. A., de Almeida, R. N., & de Moura, R. O. (2021). Thiophene-Based Compounds with Potential Anti-Inflammatory Activity. *Pharmaceuticals*, 14(7), 692. <https://doi.org/10.3390/ph14070692>