

СИНТЕЗ НОВИХ 1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛІВ З 1,2,4-ТРИАЗОЛОАЗИНОВИМИ ФРАГМЕНТАМИ ДЛЯ ВІДКРИТТЯ ПРОТИПУХЛИНИХ АГЕНТІВ

Закопайло Дар'я Володимирівна,
магістрант, dsukhina@ukr.net

Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна

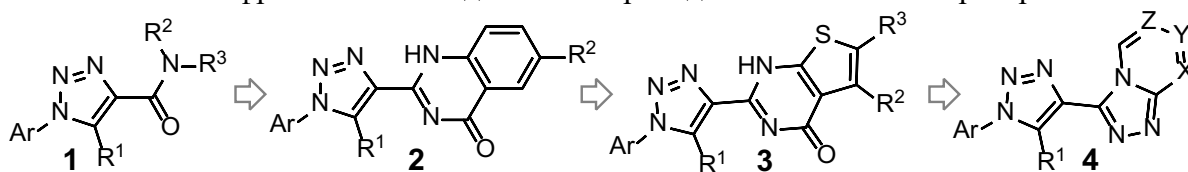
Походило Назарій Тарасович,

доктор хімічних наук, провідний науковий співробітник, nazariy.pokhodylo@lnu.edu.ua

Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна

В останні роки серед представників 1-арил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів відкрито низку протипухлинних агентів проти різних видів раку, що діють у наномолярних концентраціях. Як потенційні механізми антипроліферативної та цитотоксичної дії цих сполук, показано інгібування ДНК-топоізомерази-ІІ α , тирозин-протеїнкінази с-Met, білка теплового шоку 90 (Hsp90) та сигнального шляху Wnt/ β -катеніну. Нещодавно нами відкрито новий 1-арил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамід, що пригнічував ріст клітин лейкемії (SR, МОЛТ-4; ССRF-СЕМ; HL-60(ТВ); К-562; RPMI-8226, Jurkat), знижував потенціал мітохондріальної мембрани та індукував пошкодження ДНК у клітинах Jurkat без зв'язування та/або інтеркаляції в молекулу ДНК [1]. Загалом, це вказує на перспективність пошуку високоактивних протипухлинних агентів серед цих сполук та споріднених до них структур.

Як шлях оптимізації нами запропоновано заміщення карбоксамідного фрагменту більш стабільним до метаболізму біоізомером. З'ясувавши деякі закономірності «структура–активність» для високоактивних 1,2,3-триазол-4-карбоксамідів **1** та на основі фрагмент-орієнтованого дизайну, обрано перспективні напрямки синтезу нових 4-гетерилзаміщених 1-арил-1Н-1,2,3-триазолів. Попередній скринінг на вибірці одержаних 4-гетерил-1-арил-1Н-1,2,3-триазолів продемонстрував перспективність такого підходу. Зокрема, знайдено (1Н-1,2,3-триазол-4-іл)хіназолін-4(3Н)-он **2** що пригнічував ріст клітин раку яєчників [2]. У розвитку цього каркасу розроблено доступний і ефективний спосіб одержання 2-триазол-4-іл-тієно[2,3-*d*]піримідинів **3** [3]. Проте з'ясувалася низка обмежень через низьку розчинність тієно[2,3-*d*]піримідинових похідних, що змусило розпочати дослідження із заміщення їх більш розчинними 1,2,4-триазолоазинами **4** 1,2,4-триазолопіридинових, 1,2,4-триазолопіримідинових та [1,2,4]триазолопіразинових рядів. Синтез та дослідження протипухлинних властивостей нових 1Н-1,2,3-триазолів із конденсованими 1,2,4-триазолоазиновими фрагментами на даний час проводяться в нашій лабораторії.



1. Pokhodylo N., Finiuk N., Klyuchivska O., Tupyshak M.A., Matiyshuk V., Goreshnik E., Stoika R. Novel N-(4-thiocyanatophenyl)-1H-1, 2, 3-triazole-4-carboxamides exhibit selective cytotoxic activity at nanomolar doses towards human leukemic T-cells // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 241. Art. 114633. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114633>
2. Pokhodylo N., Shyyka O., Finiuk N., Stoika R. Selected 5-amino-1-aryl-1H-1,2,3-triazole scaffolds as promising antiproliferative agents // *Ukr. Biochem. J.* 2020. Vol. 92, No. 5. P. 23–32. <https://doi.org/10.15407/ubj92.05.023>
3. Sekh T.V., Shyyka O.Y., Pokhodylo N.T. Obushak M.D. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole-4-carbonitriles as building blocks for promising 2-(triazol-4-yl)-thieno[2,3-d]pyrimidine drug candidates // *Synth. Commun.* 2021. Vol. 51, No. 20. P. 3175-3186 <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1966041>