

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація  
Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

### **ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **“Синтез та дослідження параметрів токсичності похідних 4  
фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів як перспективних сполук з  
протипухлинною активністю”**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти 5  
курсу 9804 групи фармацевтичного  
факультету

**Ващенко Богдана Петрівна**

**Керівник:** доцент кафедри хімії ліків  
та лікарської токсикології,  
кандидат педагогічних наук

**Головченко Оксана Іванівна**

**Рецензент:** к.х.н., доцент кафедри  
аналітичної, фізичної та колоїдної  
хімії

**Тимощук Ольга Борисівна**

**Київ – 2024**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	3
ВСТУП .....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Онкологічні захворювання як глобальна проблема сучасності.....	7
1.2. Класифікація протипухлинних лікарських засобів.....	21
1.3. Механізм дії протипухлинних лікарських засобів.....	26
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	31
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	33
3.1. Хімічний синтез похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів як перспективних сполук з антипрофілеративною активністю.....	33
3.2. Прогнозування гострої токсичності похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів in silico .....	35
3.3. Прогнозування найбільш ймовірних білкових мішеней малих молекул для сполук I, II і III.....	40
3.4. Дослідження цитотоксичних властивостей похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів.....	48
ВИСНОВКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	53
SUMMARY.....	56

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- APC – Антигенпрезентуюча клітина
- CAR-T – chimeric antigen receptor T-cell
- CTLA4 – Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
- ESR J – estrogen receptor gene
- GI50 – концентрація, необхідна для пригнічення росту клітин на 50%
- GUSAR – General Unrestricted Structure-Activity
- in AD – сполука підпадає під область застосування моделей
- IP – внутрішньочеревний
- IV – внутрішньовенний
- LC50 – летальна концентрація для 50% клітин
- LD<sub>50</sub> – середня доза певної речовини, необхідна для того, щоб вбити половину членів піддослідної популяції
- mAbs – моноклональні антитіла
- OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development
- Oral – пероральний
- out of AD – сполука не підпадає під область застосування моделей
- PD-1 – програмована смерть клітини
- SACT – systemic anti-cancer therapies
- SC – підшкірний
- SE – стандартна помилка
- TGI – інгібування росту пухлини
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- ГАМК – гамма-аміномасляна кислота
- ДФУ – Державна Фармакопея України
- ЛЗ – лікарський засіб
- НБ – нейропатичний біль
- ЦНС – центральна нервова система

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На даний момент біологічна активність фосфорильованих похідних оксазолів мало вивчена, за винятком сполук, що містять у своїй структурі іон фосфонію. Похідні 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів являють собою ряд із 3-х оригінальних сполук **(I)**, **(II)**, **(III)**, синтезованих в Інституті Біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України. Завдяки притаманній їм множинності механізмів дії похідні 1,3-оксазолів мають широкий спектр протипухлинної дії. Протипухлинну активність 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів було оцінено проти ракових клітинних ліній NCI-60, які показали високу протипухлинну активність.

**Мета роботи** – запропонувати схему синтезу та провести дослідження параметрів токсичності похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів *in silico* як потенційних протипухлинних лікарських засобів.

### **Завдання роботи:**

1. Запропонувати методику синтезу похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів як перспективних сполук з протипухлинною активністю.
2. Дослідити гостру токсичність похідних похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів *in silico*, визначити LD<sub>50</sub> та клас токсичності при різних шляхах введення.
3. За допомогою методів комп'ютерного моделювання спрогнозувати найбільш вірогідні мішені біоактивних молекул сполук на основі комбінації 2D і 3D розрахунків подібності з відомими лігандами.
4. Провести скринінгові дослідження цитотоксичних властивостей 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів

**Об'єкт дослідження** – похідні 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів.

**Предмет дослідження** – параметри токсичності та цитотоксичності похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів.

**Методи дослідження:** органічний синтез та методи комп'ютерного моделювання.

**Новизна та значення одержаних результатів.** В даній роботі запропонована схема синтезу 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів та вперше досліджена гостра токсичність синтезованих сполук у щурів *in silico*. Досліджувані сполуки (I-III) за одержаними значеннями LD<sub>50</sub> можна віднести до 4-го класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» при внутрішньовенному, внутрішньоочеревинному та підшкірному шляхах введення та до 5-го класу токсичності «відносно нетоксичні сполуки» при пероральному шляху введення щурам (за класифікацією OECD). Також в ході роботи були спрогнозовані найбільш вірогідні мішені біоактивних молекул сполук на основі комбінації 2D і 3D розрахунків подібності з відомими лігандами. Дослідження цитотоксичних властивостей похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів (I-III) проводили в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США — DTP Національного інституту раку (США). В результаті такого дослідження було знайдено, що сполуки I, II і III проявляють виражену протипухлинну активність.

**Апробація результатів дослідження.** Робота була представлена та обговорена на Весняній студентській науковій сесії 2024 р. (26 квітня 2024 р., м. Київ, Україна).

**Публікації.** Ващенко Б.П. Прогнозування гострої токсичності перспективних протипухлинних засобів – похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-іл трифенілфосфонієвих солей. Vol. 145 No. 1 (2024): Ukrainian Scientific Medical Youth Journal (SUPPLEMENT).

**Структура роботи.** Магістерська робота містить вступ, 3 розділи, аналіз та узагальнення результатів, висновки та перелік посилань. Обсяг роботи становить 58 сторінок, містить 9 таблиць, 6 рисунків та 3 діаграми. Використано 25 літературних джерел.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Онкологічні захворювання як глобальна проблема сучасності.

Рак становить значну глобальну проблему для охорони здоров'я, являючись причиною кожної шостої смерті у всьому світі. За останні кілька десятиліть кількість випадків захворювання, смертей та економічних витрат, пов'язаних з раком, неухильно зростає. Незважаючи на значні інвестиції в дослідження з 1970-х років, для більшості типів раку не було досягнуто значного покращення показників виживання.

Чому ж боротьба з раком виявляється такою складною?

#### 1) Різноманітність раку.

Рак – це не одне захворювання, а ціла група, що включає в себе сотні різних типів, кожен з яких має свої особливості та механізми розвитку. Це ускладнює розробку універсальних методів лікування.

#### 2) Складність біології раку.

Ракові клітини мають ряд відмінностей від нормальних клітин, що робить їх стійкими до традиційних методів лікування. Наприклад, вони можуть швидко розмножуватися, а також «мігрувати» в інші частини тіла, утворюючи метастази та ускладнюючи процес лікування.

#### 3) Побічні ефекти лікування.

Традиційні методи лікування раку, такі як хіміотерапія та променева терапія, часто мають серйозні побічні ефекти, які можуть значно знизити якість життя пацієнтів.

#### 4) Нестача ранньої діагностики.

Багато видів раку на ранніх стадіях не мають явних симптомів, що ускладнює їх раннє виявлення, при якому лікування було би більш ефективним.

#### 5) Економічні фактори.

Розробка нових методів лікування раку – це дуже дороговартісний процес. Це призводить до того, що новітні препарати та методи лікування стають недоступними для більшості пацієнтів.

Незважаючи на всі ці труднощі, вчені по всьому світу продовжують інтенсивні дослідження раку, розробляють нові методи лікування та діагностики. До найперспективніших методів відносяться імунотерапія, таргетна терапія, генна терапія, які значно покращують результати лікування без хірургічного втручання. [2]

#### **Імунотерапія як нова ера в боротьбі з раком.**

Хоча хірургічне втручання та хіміотерапія й далі залишаються важливими та основними методами лікування раку, їхні обмеження та побічні ефекти спонукають науковців шукати нові, більш досконалі підходи в боротьбі з раком. Імунотерапія, яка працює за принципом активації власних захисних сил організму для боротьби з пухлиною, визнана одним із найперспективніших напрямків у цій сфері. Традиційні методи лікування раку не завжди є селективними, тобто вони наносять шкоду здоровим клітинам, що призводить до великої групи побічних ефектів, одні з яких виснажлива втома, нудота, випадіння волосся та інших побічних ефектів. Імунотерапія ж має більш цільовий характер, адже вона використовує власні ресурси організму для розпізнавання та знищення ракових клітин. [3]

Існує декілька видів імунотерапії, але всі вони ґрунтуються на стимуляції імунної системи:



### *1. Блокування імунних контрольних точок.*

Цей метод базується на блокуванні механізмів, пригнічуючих активність імунної системи, і таким чином дозволяють їй атакувати ракові клітини. Найбільш відомі класи таких препаратів - це антитіла, які призначені для блокування білків-інгібіторів, таких як PD-1 та CTLA-4.

### *2. CAR-T терапія.*

При Т-клітинній терапії відбувається модифікація клітини імунної системи пацієнта в лабораторних умовах, після чого модифіковані клітини повертаються в організм пацієнта з метою знищення ракових клітин. Т-клітини модифікуються з допомогою химерних рецепторів антигенів, які дозволяють їм розпізнавати специфічні маркери на поверхні ракових клітин.

### *3. Вакцини проти раку.*

Розроблені вакцини проти раку стимулюють імунної системи організму задля виникнення імунної відповіді проти ракових клітин. Основним складником таких вакцин являються специфічні антигени для ракових клітин або ж вони можуть активувати антиракові Т-клітини. [4]

До переваг імунотерапії можна віднести те, що імунотерапія в основному впливає на ракові клітини, мінімізуючи шкоду для здорових тканин, на відміну від хіміотерапії. Імунна відповідь є довготривалою, що може призвести до тривалої ремісії або навіть одужання. Імунотерапія може бути ефективно поєднана з хірургічним втручанням, хіміотерапією та променевою терапією. Проте, як і інші методи лікування раку, імунотерапія має свої недоліки, до яких відносяться: висока вартість; побічні ефекти, такі як аутоімунні реакції, втома, діарея та шкірні висипання; ефективність імунотерапії може варіюватися у різних пацієнтів.

У зв'язку з неперервними дослідженнями у галузі імунотерапії раку, виникає потреба в пошуку нових методів та підходів для покращення ефективності цього типу лікування. Один з таких перспективних напрямків - це використання нанотехнологій у поєднанні з імунотерапією. Нанотехнології в цьому контексті відіграють ключову роль, дозволяючи створювати нанотерапевтичні агенти, які можуть бути інтегровані з інженерними біоматеріалами для максимального впливу на специфічні імунні відповіді. [5]

Зокрема, використання біологічних наночастинок виявляє великий потенціал у сприянні ефективності імунотерапії раку. Такі наночастинок можуть бути спеціально розроблені для транспортування антигенів раку та ад'ювантів, що ініціюють імунну відповідь, до імунних клітин. Цей процес сприяє забезпеченню того, що антигени раку здатні проходити через імунну систему та ефективно викликати імунну відповідь для боротьби з раком. [1]

Під час імунотерапії раку важливо також враховувати мікрооточення пухлини, яке часто виступає як імуносупресор, тобто сприяє пригніченню імунної відповіді на ракові клітини. Застосування біологічних наночастинок може допомогти в модифікації цього мікрооточення, щоб забезпечити більш сприятливі умови для протиракової імунотерапії.

Таким чином, біологічні наночастинок демонструють значний потенціал у покращенні ефективності імунотерапії раку через їхню здатність впливати на три ключові фактори: забезпечення проникнення антигенів раку через імунну систему, модифікацію мікрооточення пухлини для підвищення протиракової імунної відповіді. Розробка та впровадження нових методів з використанням біологічних наночастинок значно покращує результати імунотерапії. Їхня здатність доставляти кілька агентів одночасно з однієї платформи відкриває широкі можливості для комбінування різних лікарських речовин для більш ефективного лікування.

Крім того, наночастинки можуть захищати біоактивні молекули від руйнування та розкладання в організмі, що дозволяє їм зберігати свою ефективність протягом тривалого часу. Також важливою перевагою є здатність контролювати часові та просторові профілі провідності, що дозволяє точно визначити момент і місце доставки антигенів.

Форма, властивості матеріалу, розмір, заряд і поверхня наночастинок - це основні фактори, які враховуються при розробці систем доставки для імунотерапії раку. Оптимальний дизайн наночастинок дозволяє досягти максимальної ефективності та спрямованості лікування, забезпечуючи доставку лікарських засобів до пухлинних клітин з максимально можливою точністю. Нанотерапевтичні засоби відкривають широкі перспективи для застосування у вакцинах проти раку та цілеспрямованій доставці антигенів для активації APC для імунотерапії. Використання mAbs, кон'югованих з поверхнею наночастинок, дозволяє вибірково націлюватися на пухлинні клітини. [5]

### **Таргетна терапія**

Цитотоксична хіміотерапія, яка вже давно вважається стандартом у лікуванні раку, зосереджена на знищенні клітин, що швидко діляться, включаючи ракові клітини, але також впливає на здорові тканини, що може призводити до передбачуваного профілю токсичності. У порівнянні з цитотоксичною хіміотерапією, таргетна терапія має здатність пригнічувати ріст раку та розвиток метастазів. Вона відрізняється від традиційних методів, оскільки спрямована на інгібування конкретних молекулярних мішеней, пов'язаних з раком, чи окремих онкогенних факторів. Хоча таргетна терапія зазвичай краще переноситься, її використання може бути пов'язане з певними побічними явищами, що вимагають спеціалізованого мультидисциплінарного лікування. [3]

Загальний термін для таких методів лікування, що включають як цитотоксичну хіміотерапію, так і таргетну терапію, - системна протиракова терапія. Це означає, що лікування спрямоване на вплив на весь організм, а не тільки на конкретні ділянки пухлини. Це може включати в себе різні методи та підходи, які здатні боротися з раковими клітинами та запобігати їх поширенню в організмі.

Таргетна терапія може бути більш кращим варіантом для пацієнтів з пухлинами, що мають генетичні мутації, або для тих, хто не може переносити хіміотерапію через її численні побічні ефекти. До недоліків таргетної терапії перш за все слід віднести поступовий розвиток резистентності ракових клітин до зазначеного методу лікування.

Таргетна терапія внесла кардинальні зміни в підхід до лікування раку, оскільки вона дозволяє налаштувати терапію під конкретну пухлину кожного окремого пацієнта, що веде до покращення результатів лікування цієї небезпечної хвороби. Замість загального підходу до лікування певного захворювання, таргетна терапія дозволяє враховувати індивідуальні характеристики пухлини та особливості пацієнта. [5]

До таргетної терапії відносяться різноманітні методи та підходи, але можна виділити три основні категорії, які домінують у цій сфері:

*1. Інгібітори малих молекул:*

Це один з основних компонентів таргетної терапії, який спрямований на блокування конкретних молекулярних шляхів, що сприяють росту та поширенню ракових клітин. Препарати з такими властивостями інгібують певні білки та ферменти, які необхідні для життєдіяльності ракових клітин, тим самим зупиняючи їхнє подальше розмноження та поширення.

Кінази відіграють ключову роль у розвитку ракових захворювань через їхню активну участь у багатьох процесах передачі сигналів в клітині. Вони можуть порушувати ці процеси, що в свою чергу може призвести до неконтрольованого росту та поділу ракових клітин. Оскільки кінази вважаються важливими мішенями для лікування раку, розробка високоселективних інгібіторів малих молекул для окремих кіназ стає ключовим напрямком досліджень в таргетній терапії.

Саме це виступає головною перевагою використання інгібіторів малих молекул – висока селективність до конкретних кіназ, що дозволяє мінімізувати побічні ефекти на здорові клітини. Це забезпечує інгібіторам малих молекул прийнятний профіль ефекту та потенціал для високого рівня відповіді.

## *2. Моноклональні антитіла:*

Моноклональні антитіла за схожим принципом можуть бути специфічно налаштовані на антигени, які характерні саме для ракових клітин. Ці антигени можуть знаходитися не тільки на поверхні ракових клітин, але й у тканинах, які оточують пухлину, таких як стромальні і судинні клітини.

Одним із ключових механізмів, за допомогою якого моноклональні антитіла можуть забезпечити клітинну смерть ракових клітин, є антитілозалежна клітинна цитотоксичність. Цей процес полягає в тому, що антитіла спрямовані на виявлення та прив'язання до специфічних антигенів на поверхні ракових клітин. Після цього вони активують імунну систему організму, що в свою чергу призводить до знищення цих клітин. Цей механізм дозволяє знищувати ракові клітини з великою точністю, мінімізуючи при цьому пошкодження здорових тканин та клітин.

Крім того, моноклональні антитіла можуть викликати клітинну смерть за допомогою імуноопосередкованих механізмів знищення. Цей процес включає в

себе активацію імунних клітин, таких цитотоксичні Т-кіллери, які здатні розпізнавати та атакувати ракові клітини, підтримуючи тим самим імунну відповідь проти пухлини. Цей механізм є важливим складовим у боротьбі з раком, оскільки він сприяє активізації власної імунної системи організму та забезпечує контроль над ростом та поширенням ракових клітин.

Нарешті, моноклональні антитіла можуть впливати на ракову пухлину через непрямі механізми, такі як вплив на стромальну або судинну систему. Вони можуть змінювати мікросередовище пухлини, що призводить до зниження живлення пухлини та зупинки її росту. [11]

### *3. Імуноterapia:*

Ракові клітини мають ряд механізмів, які дозволяють їм уникати впливу імунної системи організму. Ці механізми включають місцеве імунне ухилення, толерантність, порушення сигналізації Т-клітин та імунне редагування. Це призводить до утворення ракових клітин, які є менш схильними до апоптозу (програмованої клітинної смерті) та менш імуногенними, що ускладнює їх виявлення та знищення імунною системою. [25]

Одним з ключових напрямків в імунотерапії є блокування імунних контрольних точок. Цей підхід полягає в тому, щоб перешкодити механізмам, які пригнічують активність ефektorних клітин імунної системи, таких як Т-клітини, що призводить до підвищення їхньої активності проти ракових клітин. Імунні контрольні точки, такі як PD-1 та CTLA-4, стають об'єктом для терапевтичного втручання, щоб підвищити імунну відповідь організму на ракову пухлину.

Крім того, розвиваються комбіновані стратегії, які поєднують різні методи імунотерапії для досягнення максимального ефекту. Наприклад, комбінована терапия може включати одночасне використання імунотерапії та хіміотерапії або

імунотерапії разом зі стимуляцією специфічних ефекторних клітин імунної системи. [1]

### **Застосування біомаркерів в розробці таргетної терапії**

Індивідуалізована терапія в раковому лікуванні стала ключовою у покращенні результатів. Цей підхід передбачає розробку персоналізованих терапій, опираючись на ідентифікацію специфічних біомаркерів, їх валідацію та створення ліків, спрямованих на ці маркери. Біомаркери раку представляють собою молекулярні зміни в ракових або нормальних тканинах пацієнтів, що можуть бути виміряні. Ці зміни можуть включати зміну експресії генів або аномалії у структурі ДНК. Однак, окрім генетичних змін, також важливі зміни у клітинних процесах, таких як метаболізм і реакція на пошкодження ДНК. [23]

Використання біомаркерів у раковій терапії має безліч переваг. Наприклад, вони можуть бути корисні для ранньої діагностики раку, оцінки ризику розвитку захворювання та прогнозування його перебігу. Крім того, вони можуть використовуватися для моніторингу ефективності лікування. Найважливішим аспектом використання біомаркерів є їх потенціал як терапевтичних мішеней. Варто зазначити, що не всі біомаркери підходять на цю роль. Деякі біомаркери можуть являтися «месенджерами» і не будуть прямо впливати на розвиток пухлини. В якості ідеальних терапевтичних мішеней виступають маркери, відомі як "drivers" або "conspirators", оскільки вони можуть бути прямими спричинниками ракового процесу. [4]

Універсальний біомаркер раку, відомий як **ефект Варбурга**, є ключовим показником метаболічних змін у ракових клітинах. Цей ефект включає зміщення процесу виробництва енергії від мітохондріального метаболізму до гліколізу, що забезпечує клітинам не лише енергію, але й необхідні будівельні матеріали для їхнього росту та поділу. Кілька регуляторів контролюють цей перехід у

метаболізмі, включаючи різноманітні фактори та білки, що впливають на метаболічні шляхи в клітинах.

Важливо відзначити, що ефект Варбурга не лише відображає метаболічні особливості ракових клітин, але також може служити важливим біомаркером для діагностики раку та визначення його стадії. Виявлення змін у метаболічних шляхах, що відбуваються в клітинах, може служити індикатором наявності ракового процесу в організмі та допомогти у визначенні його характеристик. Регуляція ефекту Варбурга може бути об'єктом для нових терапевтичних стратегій у лікуванні раку. Розуміння механізмів, що контролюють перехід між метаболічними шляхами, дозволяє розробляти нові ліки та методи лікування, спрямовані на зниження активності ракових клітин або навіть їх знищення.

Змінені можливості репарації ДНК в ракових клітинах є важливим функціональним біомаркером, який відображає їхню відмінність від нормальних клітин. Такі зміни є наслідком пошкоджень ДНК, які можуть бути спричинені як ендогенними, так і екзогенними факторами. Важливою особливістю ракових клітин є їхня здатність підтримувати свій ріст та виживання навіть у зоні терапевтичного пошкодження ДНК.

Шляхи репарації ДНК виконують критичну роль у забезпеченні життєво важливих процесів у клітинах, включаючи відновлення інтегритету геному та запобігання розвитку патологій, таких як рак. Нормально функціонуючі шляхи репарації ДНК не лише забезпечують стабільність геному, але також грають важливу роль у запобіганні онкогенезу та метастазів.

Однак у ракових клітинах можуть виникати дефекти в роботі шляхів репарації ДНК, що призводить до геномної нестабільності та сприяє розвитку раку. Такі дефекти відкривають можливості для таргетної терапії, оскільки вони можуть стати об'єктом для нових стратегій лікування. Наприклад, ракові клітини



з дефектами в первинному шляху відновлення ДНК можуть залежати від альтернативних шляхів відновлення. Це відкриває можливість для розробки терапевтичних методів, спрямованих на альтернативні шляхи відновлення, що може призвести до синтетичної летальності ракових клітин, які мають дефекти в первинному шляху. [4]

## **Генна терапія**

Протягом останніх двох десятиліть в галузі досліджень раку та геноміки відбувся значний науковий прогрес. У 2001 році були опубліковані дві незалежні чорнові версії послідовності геному людини, що супроводжувалося ідентифікацією близько 30 000 генів. Цей прорив в молекулярній біології відкрив широкі перспективи для подальших досліджень у галузі генетики та онкології. Нові можливості аналізу геномів людини стали каталізатором для обширних досліджень молекулярних механізмів ракового розвитку. Дослідники використовують передові інструменти молекулярної генетики для вивчення функцій генів та біологічних процесів, що лежать в основі генетичних аномалій та злоякісної трансформації клітин.

Завдяки розвитку сучасних технологій, з'явилися нові можливості для глибшого розуміння молекулярних механізмів раку. Це включає в себе аналіз експресії генів, структурних змін у ДНК, а також вивчення взаємодії між біологічними молекулами у клітині. Результати цих досліджень відкривають нові перспективи для розробки терапевтичних підходів до лікування раку. Один з таких підходів і являється генною терапією, яка використовує молекулярні техніки для впливу на функцію або експресію конкретних генів у клітинах раку. Ця стратегія може включати в себе введення нових генетичних матеріалів, редагування або виключення аномальних генів, що сприяють раковому процесу.

**Генна терапія** використовує різноманітні генетичні матеріали, такі як гени, генні сегменти або олігонуклеотиди, для перенесення в клітини пацієнта з метою зміни їх фенотипу або функцій. Генну терапію можна проводити двома способами: *in vivo* та *ex vivo*. У підході *in vivo*, генетичний матеріал передається безпосередньо до цільових клітин, таких як ракові клітини. Це може включати в себе внутрішньошкірні ін'єкції або терапію метастатичних вузликів. З іншого боку, у підході *ex vivo*, клітини-мішені відбираються, культивуються у відповідному середовищі, генетично модифікуються, а потім вводяться назад до організму. [6]

При лікуванні раку генною терапією, старі спроби дезактивувати онкогени та замінити непрацюючі гени-супресори пухлин були малоуспішними. Проте, розвиток нових методів дозволив ефективніше вносити генетичні матеріали безпосередньо в клітини-мішені з метою зміни їх функцій. Ці клітини можуть бути як нормальними, так і раковими, а також імунними або стовбуровими клітинами.

Коли трансген потрапляє до ракової клітини, він може викликати смерть цієї клітини або відновити її нормальні функції. Для нормальних клітин, генна терапія може захищати їх від токсичності ліків або активувати імунну відповідь.

### **Методи генної терапії**

Генна терапія забезпечує підхід до лікування, спрямований на модифікацію, видалення або заміну аномальних генів у клітині-мішені. Цільовими клітинами можуть бути як злоякісні пухлини (первинні або метастатичні), так і сплячі стовбурові клітини, циркулюючі пухлинні клітини або специфічні клітини, такі як Т-клітинні лімфоцити або дендритні клітини.

Розуміння генетичних особливостей клітин стає все важливішим у зв'язку з наявністю понад 20 000 активних генів у клітинах людини. Ці гени, що піддаються впливу різних факторів, можуть бути предметом різноманітних мутацій, аберацій або дисфункцій, що спричиняють різні медичні розлади, включаючи рак.

Геноміка раку постійно еволюціонує, виявляючи різність між первинними та метастатичними пухлинами. Наприклад, мутації гена рецептора естрогену (ESR J) виявлені в метастазах, але не в первинних пухлинах. Серед 17 найпопулярніших мутованих генів, лише 5 з них були мутовані саме в первинних пухлинах. Це свідчить про різнобічність еволюційних шляхів ракових клітин, які впливають на підхід до лікування. Важливо враховувати внутрішньопухлинну гетерогенність та геномну нестабільність, оскільки це може збільшити складність вибору підходу до генної терапії. Наразі, основна увага приділяється *моногенній* терапії. Вибір оптимального режиму генної терапії базується на оцінці імунного статусу пацієнта та молекулярних характеристик хвороби. [17]

### **Система доставки генів в генній терапії**

Розроблено різноманітні методи для полегшення введення генетичних матеріалів, відомих як трансгени, у клітини-мішені. Ці методи використовують різні вектори, які загалом поділяються на дві основні категорії: вірусні (або бактеріальні) і невірусні вектори.

Віруси зазвичай використовуються для трансферу генетичного матеріалу у клітини-хазяїна як частина процесу реплікації. Під час інфікування клітини-мішені вони можуть вносити інші гени, що називаються трансгенами. Цей процес дозволяє вірусам впроваджувати чужорідний генетичний матеріал у клітини-мішені.

Невірусні вектори використовують різноманітні підходи, такі як фізичні та хімічні методи, для перенесення генетичного матеріалу. Перенесення генетичного матеріалу безпосередньо в клітини відоме як трансфекція, в той час як переміщення генетичного матеріалу в клітини, що переносяться вірусним або бактеріальним вектором, називається трансдукцією.

Невірусні підходи мають деякі переваги, зокрема вони більш безпечні та легше піддаються модифікації, однак вони часто характеризуються меншою ефективністю. Тим не менш, невірусні вектори залишаються привабливою альтернативою через їхню здатність до безпечного та надійного перенесення генетичного матеріалу. [6]

## 1.2. Класифікація протипухлинних лікарських засобів

З появою великої кількості нових протипухлинних препаратів зросла необхідність перекласифікації для кращого розуміння їхньої ефективності та механізмів дії. Протиракові засоби можуть впливати на різні рівні біологічної організації, включаючи ракові клітини, ендотелій, позаклітинний матрикс, імунну систему або клітини-хазяїни. В якості таргетів для пухлинних клітин можуть бути ДНК, РНК або білкові структури. Більшість класичних хіміотерапевтичних засобів взаємодіють з ДНК пухлинних клітин, що призводить до їхньої деградації або запобігає подальшому подвоєнню, а також запускають різні механізми клітинної смерті. [7]

Моноклональні антитіла та малі молекули є іншими класами протипухлинних препаратів, спрямованими на різні білкові мішені. Моноклональні антитіла працюють, співпрацюючи з імунною системою організму, щоб розпізнати та атакувати пухлинні клітини за допомогою різних механізмів, включаючи антитілозалежну цитотоксичність та імуноопосередковані механізми. З іншого боку, малі молекули є хімічними сполуками, які можуть взаємодіяти з конкретними білками в пухлині, пригнічуючи або модифікуючи їх функцію, що може призвести до пригнічення росту пухлини або її апоптозу. [8]

Останні роки свідчать про зростання різноманітності протипухлинних препаратів, і вони стають все більш складними для класифікації. Традиційно, протипухлинні засоби були поділені на кілька основних категорій: хіміотерапія, гормональна терапія та імунотерапія. Хіміотерапевтичні препарати включали в себе різні класи речовин, що характеризуються своєю хімічною структурою та механізмом дії. Серед них були алкілюючі агенти, антибіотики, антиметаболіти, інгібітори топоізомерази I і II, інгібітори мітозу, сполуки платини та багато інших.

Проте категорія "інші" з часом значно розширилася, що ускладнює класифікацію протипухлинних препаратів за цим підходом. Нинішні дослідження приводять до виявлення нових класів засобів та відкриття нових механізмів дії. Зокрема, розвиток молекулярно-цілеспрямованих терапій привів до появи препаратів, які націлені на конкретні молекулярні аномалії в пухлині з точністю до окремих шляхів або білків. Ці препарати можуть бути специфічні для певних мутацій або генетичних варіантів, що робить їх ефективними у визначених підгруп пацієнтів. Крім того, з'явилися нові підходи до лікування, такі як генна терапія, використання нанотехнологій у доставці препаратів, а також комбіновані терапевтичні методи, які поєднують кілька препаратів для підвищення їхньої ефективності та зниження ризику розвитку резистентності. [15]

Класифікація лікарських засобів має дві ключові мети, які визначають її значення та важливість у медичній практиці. По-перше, вона сприяє створенню комплексного уявлення про доступні препарати та дає можливість розробки оптимальних комбінованих терапевтичних режимів. По-друге, класифікація ліків є важливою для навчальних цілей, допомагаючи медичним працівникам розуміти різноманітність засобів та їхні механізми дії.

Одним із таких нових підходів є класифікація залежно від **типу мішені** для лікарського засобу. Потенційні таргети для протипухлинних препаратів поділяються на:

- 1) *Власне пухлина* (ДНК, РНК, білки): неспецифічні ЛЗ, антисмислові олігонуклеотиди.
- 2) *Ендотелій* (ДНК, білки): комбретагатин, mAbs.
- 3) *Позаклітинний матрикс* (ММР, інші сполуки): тканинні інгібітори металопротеїназ.
- 4) *Імунна система* (лімфоцити, макрофаги): інтерферон, інтерлейкін 2.

5) *Клітини-хазяїни* (клітини кісткової речовини): бісфосфонати, остеопротегерин. [8]

Водночас з вищеописаною класифікацією був запронований розподіл протипухлинних препаратів залежно від *клітинного біологічного механізму*.

Взаємодія хазяїн-пухлина відіграє ключову роль у регулюванні росту, диференціації та апоптозу пухлинних клітин. Цей процес можна розділити на дві основні категорії: імунну стійкість та неімунну резистентність хазяїна. Імунна стійкість відноситься до спроможності організму боротися з пухлинами за допомогою імунної системи. Неімунна резистентність хазяїна, з іншого боку, визначається внутрішніми механізмами організму, які можуть сприяти виживанню та росту пухлин.

У розвитку раку, функціональні взаємодії між організмом-господарем і пухлиною можуть бути змінені на різних етапах канцерогенезу. Наприклад, пухлинні клітини можуть модифікувати мікросередовище навколо себе, щоб сприяти своєму виживанню та росту. Також можуть виникати механізми, що дозволяють пухлинам уникати розпізнавання та атак імунною системою. Протипухлинні препарати впливають на цю взаємодію шляхом різних механізмів. Цитотоксичні препарати, такі як хіміотерапія, зазвичай пригнічують ріст пухлини, але також можуть мати пригнічувальний ефект на імунну систему. У той же час, деякі нецитотоксичні препарати можуть модулювати взаємодію між пухлинними клітинами та хазяїном, а також впливати на відповідь імунної системи. [7]

У розробці та класифікації протипухлинних препаратів стратегія полягає у поділі їх на дві основні категорії: цитостатики та модифікатори. Цитостатики призначені для пригнічення або зупинення росту пухлин, в той час як модифікатори мають на меті регулювати взаємодію між пухлиною, пацієнтом та

самим препаратом, змінюючи різні аспекти пухлинної біології та впливаючи на відповідь організму на процес канцерогенезу. [24]

Модифікатори можна поділити на три основні групи залежно від їхнього механізму дії:

1. **Клітинні біологічні модифікатори**, які спрямовані на зміну аномальної біологічної поведінки пухлинних клітин. Ці модифікатори можуть включати засоби, що реверсують процеси, що сприяють розвитку пухлини, або сприяють її апоптозу.
2. **Модифікатори біологічної реакції**, які впливають на відповідь організму на канцерогенез. Ці препарати можуть модулювати імунну відповідь організму на пухлину або змінювати інші біологічні процеси, що сприяють розвитку ракових захворювань.
3. **Біохімічні модулятори**, які впливають на метаболічний шлях цитостатика. Ці препарати можуть збільшити чутливість пухлини до хіміотерапії або зменшити побічні ефекти ліків. Вони можуть включати в себе різноманітні сполуки, які модифікують метаболічний шлях, зокрема ферменти, які відповідають за метаболізм цитостатиків. [7]

Класифікація протипухлинних ЛЗ за клітинним біологічним механізмом включає в себе:

*1) Цитотоксичні препарати:*

Поділяються на неспецифічні цитостатики (алкілюючі агенти, антибіотики, інгібітори топоізомерази, інгібітори мітозу, сполуки платини), специфічні цитостатичні препарати тканин пухлини (капецитабін) та молекулярно-націлені



цитотоксичні препарати (цитотоксичні моноклональні антитіла, терапія антитілами, гормональна хіміотерапія).

*2) Клітинний біологічний модифікатор:*

В свою чергу поділяються на цитостатичні агенти (антагоніст фактора росту, інгібітор трансдукції сигналу росту, активні препарати клітинного циклу), агенти індукування диференціації та агенти індукції апоптозу.

*3) Модифікатор біологічної відповіді:*

Серед них розрізняють три групи, до яких належать імуномодифікатор (цитокіни, активна специфічна імунотерапія, адаптивна імунотерапія), модифікатор інкреції (додаткова гормональна терапія, гормональні антагоністи) та модифікатор мікросередовища.

*4) Біохімічні модулятори:*

Поділяються на 2 групи, до яких відносяться хемосенсибілізатори і хіміопротектори.

### 1.3. Механізм дії протипухлинних лікарських засобів

Хімічна структура є однією з основних характеристик, за якою можна класифікувати протипухлинні препарати, проте важливо враховувати, що вона може бути достатньою лише для невеликої кількості сучасних засобів. Сучасні дослідження показують, що більшість протипухлинних препаратів не вписуються в жорсткі рамки, надані лише хімічною структурою. Наприклад, деякі з них мають унікальні молекулярні властивості, які важко класифікувати за цим параметром.

Однак, є дві основні групи протипухлинних агентів, які можна класифікувати за їхньою хімічною структурою: алкілюючі агенти та антиметаболіти нуклеїнових кислот. Алкілюючі агенти відрізняються своєю здатністю реагувати ковалентно з різними компонентами клітини під фізіологічними умовами. Ця реакція полягає в заміні атома водню органічної молекули на алкільну групу. Такі агенти можуть взаємодіяти з різними молекулами, включаючи ферменти, структурні білки та нуклеїнові кислоти. Наприклад, алкілюючі агенти можуть реагувати з тіоловими групами (SH) або іонізованими кислотними групами, що зустрічаються у білках та нуклеїнових кислотах. Алкілюючі агенти можуть мати різні молекулярні структури, проте їхня спільна характеристика полягає в наявності алкільної ( $\text{CH}_2^+$ ) групи, яка є ключовим елементом для їхньої реакції з молекулами, які містять негативно заряджені центри. Такий механізм взаємодії може мати важливе значення для ефективності та специфічності дії протипухлинних агентів. [12]

Класично прийнято вважати, що алкілювання стимулює цитотоксичність, що проявляється у знищенні клітин. Цей ефект у протипухлинних агентів викликаний реакцією з нуклеїновими кислотами, зокрема з ДНК. Біфункціональні алкілюючі агенти можуть зшивати ланцюги ДНК, і цей факт може бути підтверджено ретельним біохімічним аналізом після застосування

препарату. Однак неоднозначно, чи є реакція з нуклеїновими кислотами визначальним чинником цитотоксичності агентів, і механізм їхньої селективності щодо конкретних типів пухлин потребує подальших досліджень.

Другою групою протипухлинних препаратів із визначеним хімічним складом є нуклеїнові кислотні антиметаболіти, які структурно подібні до нуклеозидів і основ, які є будівельними блоками для РНК і ДНК. Будь-яку сполуку, яка перешкоджає використанню природного метаболіту через подібність хімічної структури, можна вважати антиметаболітом. [13]

Отже, визначено три основні класи препаратів, які відображають різні механізми їхньої дії на клітинний цикл:

1. Перший клас - *неспецифічний щодо клітинного циклу*. Цей клас препаратів характеризується тим, що вони здатні вбивати клітини незалежно від того, у якій фазі клітинного циклу вони перебувають. Тобто, їхня дія не залежить від того, чи активно клітини діляться чи перебувають у спокої.
2. Другий клас - *специфічний для певної фази клітинного циклу*. Препарати цього класу діють на клітини лише у певній фазі їхнього циклу. Це може вказувати на те, що певна частина клітин (як нормальних, так і злоякісних) стає стійкою до лікування певними препаратами при певних умовах. Ці стійкі клітини, напевно, не потрапляють у фазу циклу, яка є чутливою до дії препарату, що може допомогти уникнути токсичності при лікуванні.
3. Третій клас – *фазо-неспецифічний щодо клітинного циклу*. Ці препарати впливають на клітини незалежно від їхньої фази циклу. Іншими словами, вони спричиняють смерть клітин, і цей ефект збільшується разом із зростанням дози препарату. Важливо відзначити, що клітини кісткового мозку, які мають низьку фракцію росту, можуть бути менш

чутливими до такого лікування, порівняно з пухлинними клітинами, які мають вищу фракцію росту. [13]

Вибіркова токсичність останніх двох препаратів є ключовим фактором, що впливає на їхню ефективність у лікуванні раку. Ця вибірковість базується на внутрішніх відмінностях у характері клітин, які утворюють пухлини, та клітин кісткового мозку. Зазначена вибірковість токсичності специфічних препаратів може втратити свою ефективність через зміни у структурі кісткового мозку. Стовбурові клітини кісткового мозку можуть стати майже однаково чутливими до хіміотерапії, що призводить до зменшення вибіркості та втрати ефективності лікування.

Препарати, що базуються на нуклеозидах і визнані аналогами пурину або піримідину, є надзвичайно важливими засобами у сучасній медицині. З моменту їх вперше відкриття у 1950-х роках, вони стали потужними терапевтичними агентами, широко використовуваними для боротьби з різноманітними захворюваннями, включаючи рак, мієлодиспластичний синдром, розсіяний склероз та вірусні інфекції.

Ці антиметаболіти взаємодіють з клітинними молекулярними складовими через складний механізм. Головною частиною цього механізму є активація каскадів фосфорилування, що стимулюється препаратами. Цей процес впливає на клітинний метаболізм та приводить до наступних взаємодій з нуклеїновими кислотами, які грають ключову роль у життєво важливих процесах клітин.

Одним із основних способів взаємодії цих препаратів з клітинами є їх взаємодія з ДНК та РНК. Вони можуть впливати на різні етапи синтезу та функціонування цих нуклеїнових кислот. Наприклад, деякі антиметаболіти можуть вбудовуватися в структуру ДНК або РНК, що призводить до розриву

їхнього ланцюга або ускладнення правильноо синтезу нових молекул. Це може блокувати процеси розмноження клітин або призводити до їх загибелі.

Крім того, антиметаболіти можуть впливати на активність ферментів, які відповідають за обробку нуклеотидів та нуклеозидів, необхідних для синтезу ДНК та РНК. Це може призвести до порушення нормального метаболізму клітини та зміни її функцій. Деякі антиметаболіти можуть впливати на клітинний цикл, змушуючи клітини залишатися на певних етапах цього циклу або призводячи до їхньої апоптозу, тобто програмованої смерті.

*6-меркаптопурин*, як аналог пурину, відіграє ключову роль у лікуванні гострого лейкозу. Його використовують не лише у лікуванні раку, але й як ефективний інструмент для боротьби з аутоімунними захворюваннями та запальними станами, такими як ревматоїдний артрит, хвороба Крона та виразковий коліт. Ці широкі терапевтичні можливості роблять 6-меркаптопурин популярним інструментом у клінічній практиці. [12]

У багатьох клініках 6-МП використовується як проліки, зазвичай у формі азатіоприну, для того, щоб забезпечити ефективне та безпечне лікування. Проте, сполуки такого типу відомі своєю повільною дією, що ускладнює їх використання як монотерапії. Тому, для досягнення оптимального ефекту, особливо у дітей з гострим лейкозом, рекомендується комбінувати 6-МП з іншими ліками, такими як метотрексат.

Нещодавні дослідження показали, що додавання низьких доз 6-тіогуаніну до схеми лікування 6-МП/метотрексат може значно підвищити безрецидивну виживаність у пацієнтів, які страждають на гострий лімфобластний лейкоз. Ця комбінована терапія також може бути доповнена призначенням преднізону, який

забезпечує ремісію у пацієнтів зі стероїднозалежними запальними захворюваннями кишечника та хворобою Крона. [12]

Окрім того, багато продуктів природного походження пройшли випробування на їхню потенційну протипухлинну активність. Ці природні засоби з протипухлинною дією можна поділити на кілька класів, кожен з яких має свої особливості та механізми дії. Один з таких класів - *мітотичні інгібітори*. Серед цієї групи протипухлинних агентів виділяються алкалоїди барвінку, такі як вінкристин і вінбластин. Ці сполуки вже давно відомі своєю ефективністю. [15]

Вінкристин та вінбластин відзначаються широким спектром протипухлинної дії. Незважаючи на те, що вони мають структурну схожість, можливо, вони відрізняються біологічними властивостями через різницю у проникності до клітин. Загалом, вважається, що алкалоїди барвінку зупиняють клітини в метафазі мітотичної послідовності, пошкоджуючи веретено поділу. Це призводить до пригнічення біосинтезу ДНК в пухлинних тканинах.

Іншим таким класом є антибіотики. Актиноміцини відіграють велику роль в протипухлинній терапії. Один з найвідоміших представників актиноміцинів - актиноміцин D - має широкий спектр протипухлинної дії. Цей препарат є одним із найбільш активних засобів у лікуванні гестаційної трофобластичної хвороби, пухлин зародкових клітин яєчок та яєчників, а також у пухлині Вільмса.

Механізм дії дактиноміцину полягає в його зв'язуванні з дволанцюговою ДНК і пригніченні синтезу РНК, зокрема, за участю ДНК-залежної РНК-полімерази. Специфічність дії цього препарату визначається його здатністю проникати та залишатися в тканинах пухлини. Варто відзначити, що дактиноміцин практично не метаболізується в організмі. [16]

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Похідні 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів були синтезовані у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ (керівник відділу д.х.н., проф. В.С. Броварець) Інституту Біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України. Аналізуючи “структуру-активність” такого класу сполук, було виявлено, що серед фосфорильованих похідних оксазолу сполуки, які містять катіон трифенілфосфонію ( $\text{TRP}^+$ ) у 4-му положенні оксазольного циклу, виявляють антипроліферативну активність. Значний вплив на виявлення такого типу активності мають замісники, які знаходяться в 2 положенні оксазольного кільця. А саме, заміна фенільного радикала у 2-му положенні оксазольного циклу на метильний радикал призводить до зникнення активності. [22]

Досить високу кореляцію антипроліферативної активності досліджуваних сполук з протипухлинними агентами філантозидом і хромоміцином А3 у векторі  $\text{GI}_{50}$  і середню з філантозидом у векторі TGI виявляє алгоритм COMPARE. ДНК є мішенню всіх стандартних препаратів, які корелюють з цитотоксичністю досліджуваних сполук.

Одним із важливих етапів створення інноваційних протиракових препаратів є первинний скринінг на наявність протиракової активності синтезованих сполук, аналіз одержаних результатів первинного скринінгу, спрямована хімічна модифікація одержаних сполук та глибокі дослідження протиракової дії.

Також важливим кроком у розробці нових лікарських засобів є прогнозування гострої токсичності синтезованих сполук шляхом комп'ютерного скринінгу. В даній роботі для прогнозування гострої токсичності досліджуваних сполук, які в подальшому можуть стати лікарськими засобами, використовували програмне забезпечення GUSAR. Таке програмне забезпечення було розроблено з метою створення моделей QSAR/QSPR на основі відповідних навчальних

наборів, які представлені у вигляді SD-файлу, що містить дані про хімічні структури та кінцеву точку в кількісному вираженні. Дані такого комп'ютерного прогнозування свідчать, про перспективність пошуку серед синтезованих сполук біорегуляторів, які можуть проявляти різні види активності. [19]

Використання веб-сервісу SwissTargetPrediction дозволяє оцінити найбільш імовірні макромолекулярні мішені невеликої молекули, яка розглядається біоактивною. Такий прогноз базується на поєднанні 2D і 3D схожості з бібліотекою з 370 000 відомих активних речовин більш ніж 3000 білків трьох різних видів. [20]

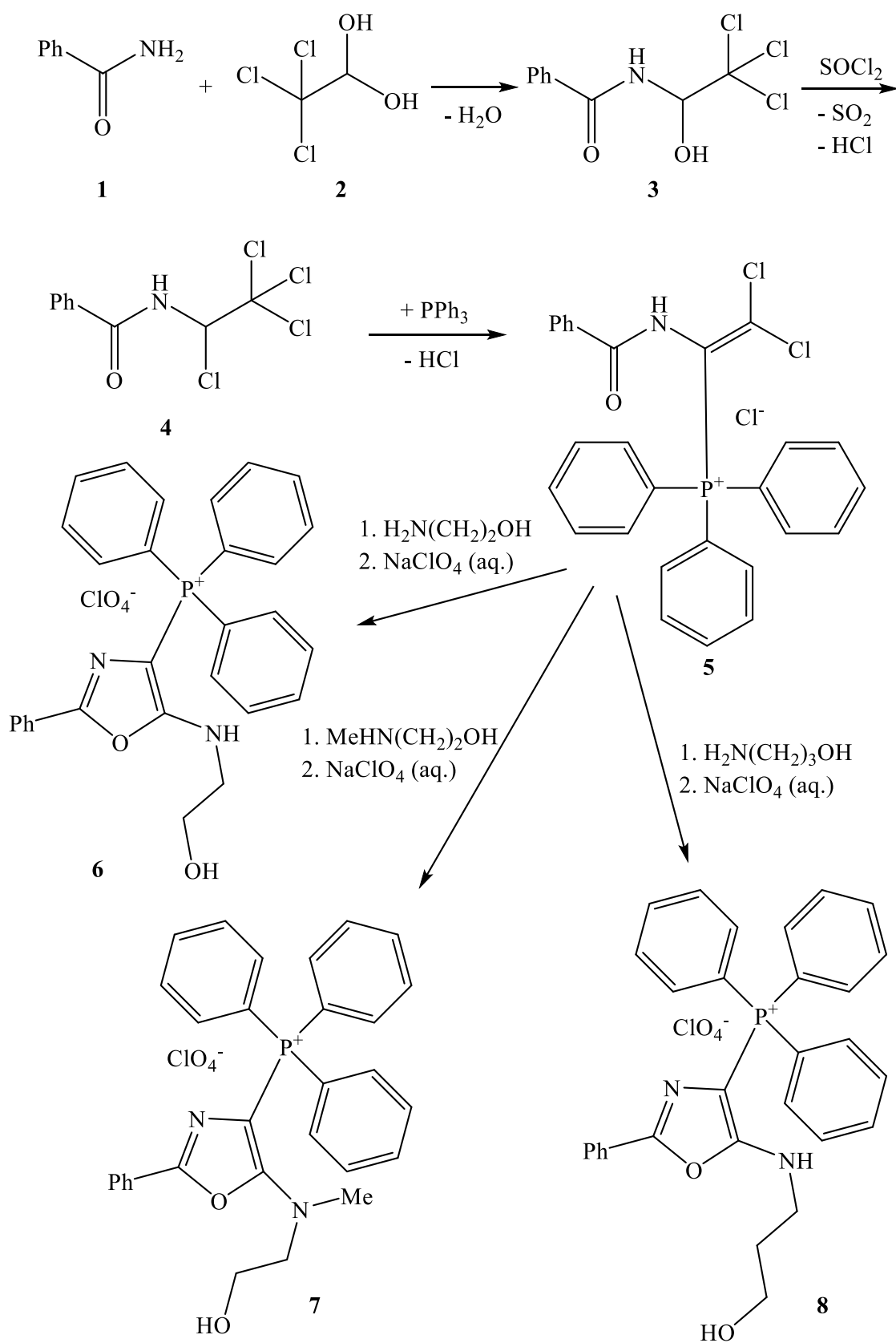


## РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 3.1. Хімічний синтез похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів як перспективних сполук з антипрофілеративною активністю.

Вихідними реагентами для синтезу похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів є доступні бензамід (1) та хлоральгідрат (2). Їх взаємодія відбувається шляхом сплавлення при нагріванні до 130–140°C. В результаті взаємодії бензаміду (1) та хлоральгідрату (2) утворюється твердий продукт – хлоральамід (3). Обробка хлоральаміду (3) невеликим надлишком тіонілхлориду у середовищі бензену при 80–90°C призводить до утворення N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)бензаміду (4). Цей реакційноздатний алкілюючий реагент взаємодіє з трифенілфосфіном з утворенням 1-бензоїламіно-2,2-дихлороетеніл(трифеніл)фосфоній хлориду (5). Речовина (5) вступає у реакцію з первинними чи вторинними амінами з утворенням похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів (6-8).

#### Схема 1. Синтез похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів.



### 3.2. Прогнозування гострої токсичності похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів *in silico*

Використання методів комп'ютерного прогнозування дозволяє оцінити біологічну активність сполук. Такі методи базуються на застосуванні різних математичних моделей, які будують на основі аналізу зв'язку «структура – активність» для вже відомих сполук або на основі моделювання зв'язування структур з відомою або уявною мішенню. Важливим кроком у розробці нових лікарських засобів є прогнозування їх токсичності шляхом комп'ютерного скринінгу. Для прогнозування гострої токсичності сполук, які в подальшому можуть стати лікарськими засобами, використовують програмне забезпечення GUSAR. [19]

#### Дослідження гострої токсичності [5-(2-гідроксиетил)-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл]трифенілфосфоній перхлорату (I)

Для дослідження гострої токсичності даної сполуки (рис. 3.1) у щурів, використовуючи різні шляхи введення, був використаний метод комп'ютерного моделювання.

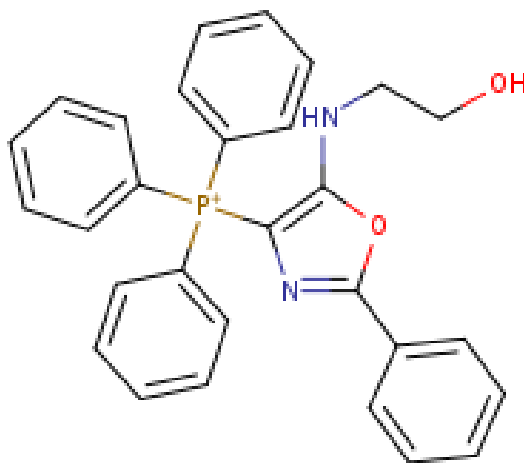


Рис. 3.1 Структурна формула сполуки (I)

В результаті аналізу встановлено, що при внутрішньочеревному введенні LD<sub>50</sub> становить 498,100 мг/кг, при внутрішньовенному введенні LD<sub>50</sub> становить 209,600 мг/кг, при пероральному – 2460,000 мг/кг, а при підшкірному – 971,100 мг/кг. Повні результати дослідження представлені в табл. 3.1.

**Таблиця 3.1. Дані прогнозування гострої токсичності сполуки (I) *in silico* при різних шляхах введення щурам.**

Щури IP LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)	Щури IV LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)	Щури Oral LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)	Щури SC LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)
0,029 in AD	-0,346 in AD	0,723 in AD	0,319 in AD
Щури IP LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Щури IV LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Щури Oral LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Щури SC LD <sub>50</sub> (mg/kg)
498,100 in AD	209,600 in AD	2460,000 in AD	971,100 in AD
Щури IP LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури IV LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури Oral LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури SC LD <sub>50</sub> Класифікація
Клас 4 in AD	Клас 4 in AD	Клас 5 in AD	Клас 4 in AD

Проаналізувавши результати дослідження, можна зробити висновок, що сполука (I) відноситься до 4-го класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» при внутрішньовенному, внутрішньочеревному та підшкірному шляхах введення та до 5-го класу токсичності «відносно нетоксичні сполуки» при пероральному шляху введення щурам (за класифікацією OECD).

## Дослідження гострої токсичності сполуки [5-(3-гідроксипропіл)-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл]трифенілфосфоній перхлорату (II)

Дані прогнозування гострої токсичності сполуки (II) (рис. 3.2) представлені у табл. 3.2.

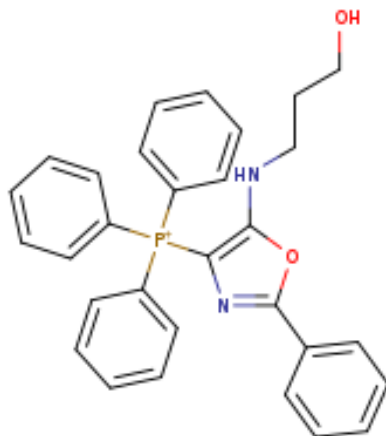


Рис. 3.2. Структурна формула сполуки (II)

Результати прогнозування показали, що при внутрішньочеревному введенні  $LD_{50}$  становить 392,900 мг/кг, при внутрішньовенному введенні  $LD_{50}$  становить 163,900 мг/кг, при пероральному – 2437,000 мг/кг, а при підшкірному – 767,400 мг/кг.

Таблиця 3.2. Дані прогнозування гострої токсичності сполуки (II) *in silico* при різних шляхах введення щурам.

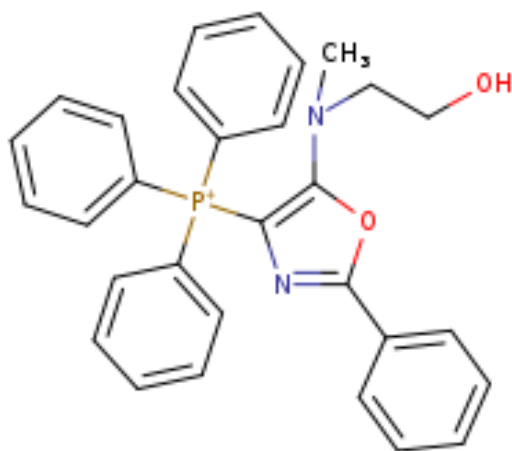
Щури IP $LD_{50}$ Log10 (mmol/kg)	Щури IV $LD_{50}$ Log10 (mmol/kg)	Щури Oral $LD_{50}$ Log10 (mmol/kg)	Щури SC $LD_{50}$ Log10 (mmol/kg)
-0,087 in AD	-0,466 in AD	0,706 in AD	0,204 in AD
Щури IP $LD_{50}$ (mg/kg)	Щури IV $LD_{50}$ (mg/kg)	Щури Oral $LD_{50}$ (mg/kg)	Щури SC $LD_{50}$ (mg/kg)
392,900 in AD	163,900 in AD	2437,000 in AD	767,400 in AD

Щури IP LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури IV LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури Oral LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури SC LD <sub>50</sub> Класифікація
Клас 4 in AD	Клас 4 in AD	Клас 5 in AD	Клас 4 in AD

За результатами дослідження сполуку (II) можна віднести до 4-го класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» при внутрішньовенному, внутрішньочеревному та підшкірному шляхах введення та до 5-го класу токсичності «відносно нетоксичні сполуки» при пероральному шляху введення щурам (за класифікацією OECD).

**Дослідження гострої токсичності сполуки {5-[N-(2-гідроксиетил)(метил)]-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл}трифенілфосфоній перхлорату (III)**

Результати прогнозування гострої токсичності сполуки (III) (рис. 3.3) представлені у табл. 3.3.



**Рис. 3.3.** Структурна формула сполуки (III)

Результати комп'ютерного прогнозування показали, що при внутрішньочеревному введенні LD<sub>50</sub> становить 319,000 мг/кг, при

внутрішньовенному введенні LD<sub>50</sub> становить 149,800 мг/кг, при пероральному – 2395,000 мг/кг, а при підшкірному – 827,700 мг/кг.

**Таблиця 3.3. Дані прогнозування гострої токсичності сполуки (III) *in silico* при різних шляхах введення щурам.**

Щури IP LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)	Щури IV LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)	Щури Oral LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)	Щури SC LD <sub>50</sub> Log10(mmol/kg)
-0,177 in AD	-0,505 in AD	0,698 in AD	0,237 in AD
Щури IP LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Щури IV LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Щури Oral LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Щури SC LD <sub>50</sub> (mg/kg)
319,000 in AD	149,800 in AD	2395,000 in AD	827,700 in AD
Щури IP LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури IV LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури Oral LD <sub>50</sub> Класифікація	Щури SC LD <sub>50</sub> Класифікація
Клас 4 in AD	Клас 4 in AD	Клас 5 in AD	Клас 4 in AD

Згідно з результатами прогнозування сполуку (III) слід віднести до 4-го класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» при внутрішньовенному, внутрішньочеревному та підшкірному шляхах введення та до 5-го класу токсичності «відносно нетоксичні сполуки» при пероральному шляху введення щурам (за класифікацією OECD).

Згідно проведених розрахунків гострої токсичності, можна зробити висновок, що 5-(гідроксиалкіламіно)-2-арил-1,3-оксазол-4-іл трифенілфосфонієві солі, котрі проявляють виражену протипухлинну активність, є малотоксичними сполуками. Вони відносяться до 4 та 5 класів токсичності, що дозволяє проводити серед такого типу сполук пошук перспективних лікарських засобів.

### 3.3. Прогнозування найбільш ймовірних білкових мішеней малих молекул для сполук I, II і III.

Веб-сервіс SwissTargetPrediction дає змогу спрогнозувати найбільш вірогідні мішені біоактивних молекул сполук на основі комбінації 2D і 3D розрахунків подібності з відомими лігандами. Даний сервіс визначає імовірність того, що обрана молекула, яка являється біоактивною, матиме цей білок як мішень. [20]

#### *Прогнозування імовірних мішеней для сполуки I*

В результаті дослідження встановлено, що для сполуки I (рис. 1) більша частина імовірних білкових мішеней належить до класу кіназ. Друге місце посідає клас родопсин-подібних G-білокспряжених рецепторів, а третє місце належить двом класам: фосфодіестерази та протеази. Повні дані представлені на діаграмі 1. Детальний перелік вірогідних білкових мішеней для сполуки I представлений у табл. 1.

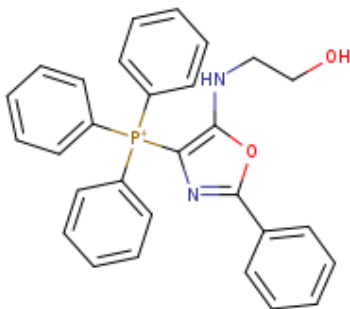
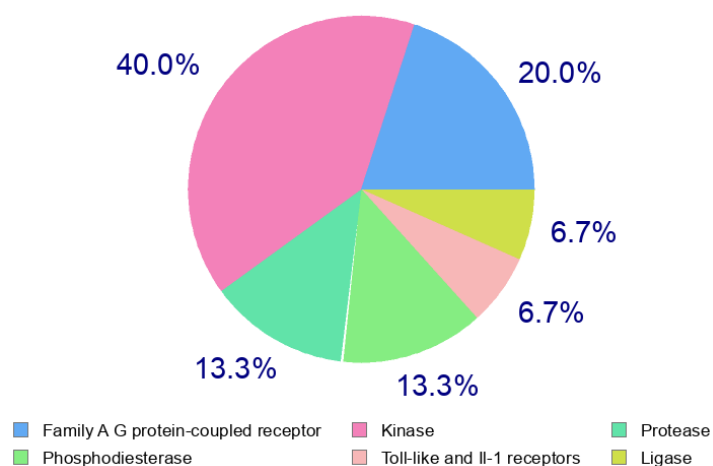


Рис. 1. Структурна формула сполуки I





Діаграма 1. Класова приналежність імовірних мішеней для сполуки I

**Таблиця 1. Імовірні білкові мішені для сполуки I**

Мішень	Загальна назва	Клас мішені
Рецептор нейрокініну 2	Tacr2	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Серин/треонін-протеїн кіназа 12	Aurkb	Кінази
Фосфодіестераза 4В	Pde4b	Фосфодіестерази
Серин/треонін-протеїн кіназа B-raf	Braf	Кінази
p110-альфа субодиниця PI3-кінази	Pik3ca	Ферменти

Серотоніновий транспортер	Slc6a4	Електро-хімічні транспортери
Тромбін	F2	Протеази
Мускариновий ацетилхоліновий рецептор M1	Chrm1	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Протеїнкіназа С дельта	Prkcd	Кінази
Тирозин-протеїнкіназа ABL	Abl1	Кінази
Тирозин-протеїнкіназа Fgr	Fgr	Кінази
5-HT2C-рецептор	Htr2c	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Протеїнкіназа С альфа	Prkca	Кінази
Рецептор макрофагальний колонієстимулюючий фактор 1	Csf1r	Кінази
цАМФ і цАМФ-інгібована цГМФ 3',5'-циклічна фосфодіестераза 10A	Pde10a	Фосфодіестерази

## Прогнозування імовірних мішеней для сполуки II

Дослідження показали, що для сполуки II (рис. 2) більша частина імовірних білкових мішеней належить до 2 класів: родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори та кінazi. Друге місце також належить двом класам: фосфодіестерази та електрохімічні транспортери. Повні дані представлені на діаграмі 2. Детальний перелік імовірних білкових мішеней для сполуки II представлений у табл. 2.

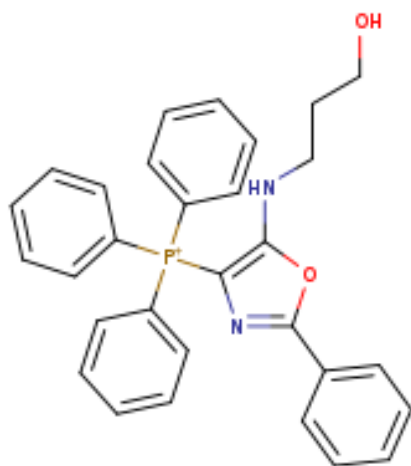
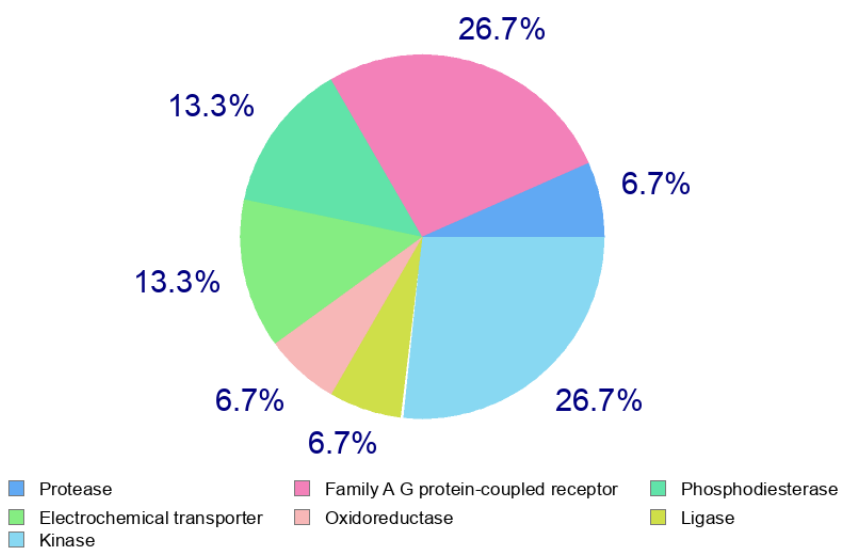


Рис. 2. Структурна формула сполуки II



Діаграма 2. Класова приналежність імовірних мішеней для сполуки II

**Таблиця 2. Імовірні білкові мішені для сполуки II**

<b>Мішень</b>	<b>Загальна назва</b>	<b>Клас мішені</b>
Тромбін	F2	Протеази
Рецептор нейрокініну 2	Tacr2	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Фосфодіестераза 4В	Pde4b	Фосфодіестерази
Високоафінна цАМФ-специфічна 3',5'-циклічна фосфодіестераза 7А	Pde7a	Фосфодіестерази
Канабіноїдний рецептор СВ1	Cnr1	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Канабіноїдний рецептор СВ2	Cnr2	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
5-НТ2С-рецептор	Htr2c	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Серотоніновий транспортер	Slc6a4	Електро-хімічні транспортери
Транспортер ГАМК 1	Slc6a1	Електро-хімічні транспортери
ГМГ-КоА-редуктаза	Hmgcr	Оксидоредуктази
Е3 убіквітин лігаза Mdm2	Mdm2	Лігази

Рецептори фактора росту тучних/стовбурових клітин	Kit	Кінази
Рецептор макрофагальний колонієстимулюючий фактор 1	Csf1r	Кінази
Тирозин-протеїнкіназа ABL	Abl1	Кінази
Рецептор фактора росту ендотелію судин 1	Flt1	Кінази

### *Прогнозування імовірних мішеней для сполуки III*

Методом комп'ютерного моделювання було встановлено, що для сполуки III (рис. 3) переважна більшість імовірних білкових мішеней належить до класу родопсин-подібних G-білокспряжених рецепторів. Третє місце за кількістю мішеней становить клас протеаз. Повні дані представлені на діаграмі 3. Детальний перелік імовірних білкових мішеней для сполуки III представлений у табл. 3.

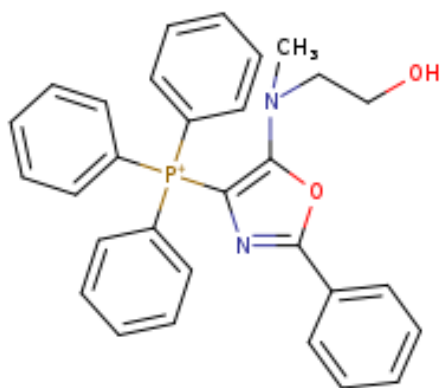
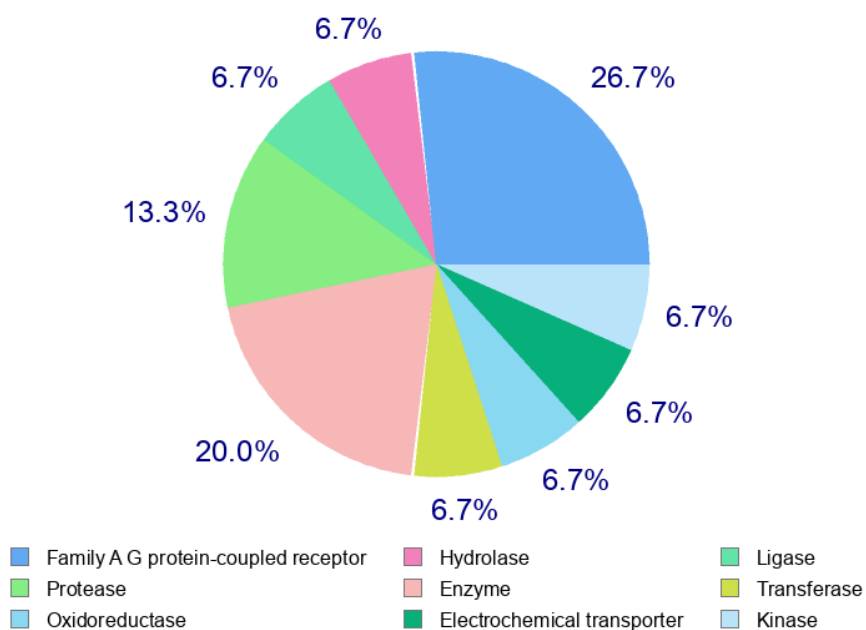


Рис. 3. Структурна формула сполуки III



Діаграма 3. Класова приналежність імовірних мішеней для сполуки III

Таблиця 3. Імовірні білкові мішені для сполуки III

Мішень	Загальна назва	Клас мішені
Канабіноїдний рецептор CB2	Cnr2	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Ацетилхолінестераза	Ache	Гідролази
Е3 убіквітин лігаза Mdm2	Mdm2	Лігази
Тромбін	F2	Протеази
Канабіноїдний рецептор CB1	Cnr1	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори

Глюкокіназа	Gck	Ферменти
Рецептор холецистокініну В	Cckbr	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
Синтази жирних кислот	Fasn	Трансферази
Бета-секретаза 1	Bace1	Протеази
11-бета-гідроксистероїд дегідрогеназа 1	Hsd11b1	Ферменти
ГМГ-КоА-редуктаза	Hmgcr	Оксидоредуктази
Рецептор нейрокініну 2	Tacr2	родопсин-подібні G-білокспряжені рецептори
p110-альфа субодиниця PI3-кінази	Pik3ca	Ферменти
Транспортер ГАМК 1	Slc6a1	Електро-хімічні транспортери
Рецептор макрофагальний колонієстимулюючий фактор 1	Csf1r	Кінази

### 3.4. Дослідження цитотоксичних властивостей похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів

Дослідження цитотоксичних властивостей похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів (I-III) проводили в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США — DTP Національного інституту раку (США). Скринінгові дослідження проводилися *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, нирок, ЦНС, яєчників, простати, молочної залози, епітеліального раку, а також лейкемії та меланоми) під час дії речовини в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  М, у результаті яких визначали відсоток росту (GI) клітин ліній раку в порівнянні з контролем (контроль — 100 %).

В результаті такого дослідження було знайдено, що сполуки I, II і III проявляють виражену протипухлинну активність. Також був проведений статистичний аналіз вище наведених сполук за субпанелями, дані з якого представлені у табл.1.

**Таблиця 1.** Аналіз однодозових досліджень сполук I, II і III на середній показник інгібування росту та розвитку лінії ракових клітин NCI-60 за субпанелями.

Субпанель	Сполука		
	I	II	III
Лейкемія	99±6	98±7	100±7



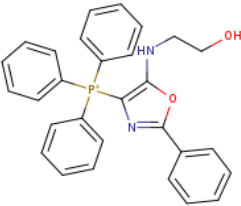
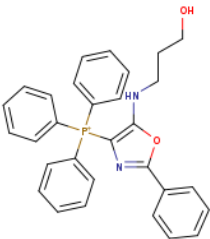
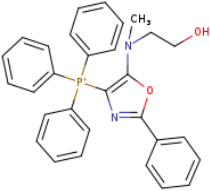
Недрібноклітинний рак легень	84±8	97±5	92±6
Рак товстої кишки	96±16	102±14	103±13
Рак ЦНС	90±3	99±7	95±2
Меланома	112±16	124±12	126±13
Рак яєчників	83±15	83±15	84±14
Рак нирки	48±12	69±12	66±10
Рак молочної залози	112±8	116±9	102±11

Сполуки були додані у концентрації  $1 \cdot 10^{-5} \text{M}$  та культивовані протягом 48 годин. Дані представлені у якості середнього показника  $\pm \text{SE}$ , %.

Сполуки I, II і III проявили досить ефективне інгібування росту ракових клітин на майже однаковому рівні. Найвища активність була зафіксована проти субпанелей меланоми, а найнижча активність згідно з представленими даними проти раку нирки. За результатами статистичної обробки отриманих даних ці сполуки були взяті для п'ятидозового аналізу.

Результати представлені у табл. 2.

**Таблиця 2.** Середні значення параметрів протипухлинної активності та кількості клітинних ліній, чутливих до дії досліджуваних сполук проти клітинних ліній загальної панелі в п'ятидозовому аналізі.

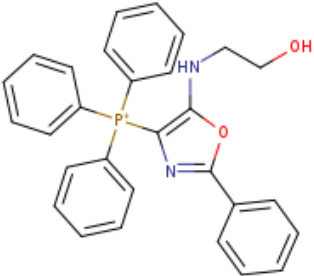
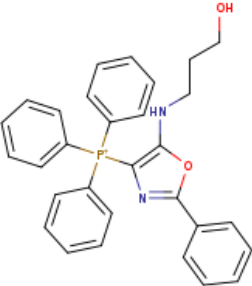
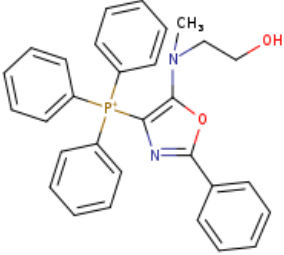
Параметр	Сполука		
	 I	 II	 III
<b>GI<sub>50</sub></b>	5.37±0.73 (59)	2.85±0.38 (59)	3.26±0.38 (59)
<b>TGI</b>	21.43±2.37 (56)	13.02±1.24 (59)	11.80±0.84 (59)
<b>LC<sub>50</sub></b>	51.23±3.55 (37)	40.73±2.50 (45)	40.70±2.32 (52)

Значення параметрів виражаються в мкМ (M±m). Цифри в дужках означають кількість чутливих ліній, тобто для яких значення параметра менше 100 мкМ.

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 2, можна сказати, що сполуки II і III продемонстрували однакову середню антипроліферативну активність і цитотоксичність проти чутливих клітинних ліній загальної панелі. Однак сполука III виявила цитотоксичність для більшої кількості ліній, ніж II. За всіма параметрами ці сполуки були статистично значно більш активними, ніж сполука I.

Дані проведеного дослідження виявлення протипухлинної активності сполук I, II та III за субпанелями наведено в табл. 3.

**Таблиця 3.** Середні показники протипухлинної активності п'ятидозових досліджень сполук I, II та III проти ракових субпанелей NCI-60.

Субпанель	 I	 II	 III

	<b>GI<sub>50</sub></b>	<b>TGI</b>	<b>LC<sub>50</sub></b>	<b>GI<sub>50</sub></b>	<b>TGI</b>	<b>LC<sub>50</sub></b>	<b>GI<sub>50</sub></b>	<b>TGI</b>	<b>LC<sub>50</sub></b>
Лейкемія	2.9±0.7 (6)	19.3±4.1 (6)	70.1±8.3 (2)	1.5±0.4 (6)	9.5±1.9 (6)	61.3±11.0 (3)	1.9±0.5 (6)	11.1±1.8 (6)	53.7±10.1 (5)
Недрібноклітинний рак легень	7.1±2.0 (9)	30.7±6.5 (8)	44.6±4.1 (3)	2.7±0.4 (9)	13.0±3.0 (9)	41.9±4.0 (7)	3.5±0.8 (9)	13.0±1.8 (9)	42.4±2.4 (9)
Рак товстої кишки	7.3±3.8 (7)	19.8±5.1 (6)	59.1±12.3 (4)	3.9±1.6 (7)	16.2±3.6 (7)	40.3±10.3 (5)	4.0±1.6 (7)	13.8±2.9 (7)	44.8±4.8 (5)
Рак ЦНС	4.6±1.3 (6)	15.8±2.4 (6)	60.7±7.0 (6)	2.4±0.3 (6)	10.6±1.3 (6)	37.9±3.6 (6)	2.6±0.4 (6)	10.2±1.3 (6)	36.3±4.0 (6)
Меланома	2.7±0.3 (9)	9.7±1.8 (9)	37.4±7.7 (9)	1.8±0.2 (9)	8.6±1.1 (9)	30.6±4.0 (9)	2.1±0.2 (9)	8.3±1.6 (9)	25.0±4.1 (8)
Рак яєчників	3.5±0.4 (6)	24.2±8.0 (6)	60.9±9.9 (4)	2.2±0.4 (6)	13.3±3.1 (6)	48.7±5.8 (4)	2.4±0.3 (6)	10.9±1.6 (6)	36.8±2.3 (5)
Рак нирки	11.3±2.5 (8)	39.8±9.8 (8)	49.8±8.9 (4)	6.4±2.0 (8)	24.5±5.7 (8)	46.2±7.7 (5)	6.7±1.7 (8)	19.0±3.2 (8)	51.9±7.1 (8)
Рак молочної залози	2.2±0.3 (6)	8.6±1.8 (5)	45.7±15.6 (4)	1.3±0.3 (6)	6.6±1.4 (6)	37.0±12.3 (5)	2.1±0.3 (6)	6.1±1.0 (6)	34.4±11.4 (5)

Параметри виражені в мкМ.

Висока антипроліферативна властивість була продемонстрована сполуками II та III за всіма субпанелями на майже однаковому рівні. Сполука I проявила схожі властивості, за винятком лейкемії недрібноклітинного раку легень та раку яєчників, проти яких її ефективність була слабшою.

Отже, з даних результатів скринінгу можна зробити висновок, що фосфорильовані похідні оксазолу, які містять катіон трифенілфосфонію у 4-му положенні оксазольного циклу, виявляють виражену протипухлинну активність проти деяких ліній раку, а саме, меланоми, лейкемії, раку молочної залози, раку яєчників.

## ВИСНОВКИ

1. В результаті даної роботи отримано нові похідні 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів як перспективних сполук з протипухлинною активністю.
2. Досліджена гостра токсичність похідних 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів у щурів *in silico*. Всі 3 сполуки (I-III) за одержаними значеннями LD<sub>50</sub> можуть бути віднесені до IV класу токсичності «практично нетоксичні сполуки» при внутрішньовенному, пероральному, внутрішньоочеревинному та підшкірному шляхах введення.
3. За допомогою веб-сервісу SwissTargetPrediction спрогнозовано найбільш вірогідні мішені біоактивних молекул сполук на основі комбінації 2D і 3D розрахунків подібності з відомими лігандами.
4. Проведено скринінгові дослідження цитотоксичних властивостей 4 фосфорильованих 5-аміно-1,3-оксазолів, які показали, що отримані сполуки продемонстрували однаково середню антипроліферативну активність і цитотоксичність проти чутливих клітинних ліній загальної панелі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. «Recent progress in cancer immunotherapy: Application of nano-therapeutic systems». Robabehbeygom Ghafelehbashi, Mitra Salehi, Monireh Kouhi, Adnan AlizadehNaini, Zahra Sadat Sajadi-Javan, Farahnaz Nejatidanesh. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105184>
2. «Cancer as a global health crisis with deep evolutionary roots». Rainer Johannes Klement. <https://doi.org/10.1016/j.glt.2024.01.001>
3. «Targeted therapies in cancer». M. Sylva, Samreen I. Ahmed. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2023.12.004>
4. «Cancer biomarkers and targeted therapies». Zhiyuan Shen Cell & Bioscience volume 3, Article number: 6 (2013).
5. «Potential role of immunotherapy and targeted therapy in the treatment of cancer: A contemporary nursing practice». Hamad Ghaleb Dailah, Abdullah Abdu Hommdi, Mahdi Dafer Koriri, Essa Mohammed Algathlan, Syam Mohan.
6. «Gene therapy for cancer: present status and future perspective». Magid H Amer. Molecular and Cellular Therapies volume 2, Article number: 27 (2014).
7. «A new classification system of anticancer drugs – Based on cell biological mechanisms». Xiong-Zhi Wu. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.11.036>
8. «Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets». Enrique Espinosa, Pilar Zamora, Jaime Feliu, Manuel González Barón. [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00116-6](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00116-6)
9. «Nanomaterials in anticancer applications and their mechanism of action - A review». C.G. Anjali Das M.Sc, V. Ganesh Kumar Ph.D, T. Stalin Dhas Ph.D, V. Karthick Ph.D, C.M. Vineeth Kumar M.Sc. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102613>
10. «1,3,4-Oxadiazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Recent developments, mechanism of action and structure-activity relationships».

Swarnagowri Nayak, Santosh L. Gaonkar, Ebraheem Abdu Musad, Abdullah Mohammed AL Dawsar. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2021.101284>

11. «Chapter 21 - Insight into the molecular mechanism of action of anticancer drugs». Monalisha Sengupta, Arijit Guha, Rudranil Bhowmik, Imran Kazmi, Salman Bakr I. Hosawi, Fahad Al-Abbasi, Mohammed Kaleem. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99855-0.00021-X>

12. «Insights into the mechanism of action of platinum anticancer drugs from multinuclear NMR spectroscopy». Susan J. Berners-Price, Luca Ronconi, Peter J. Sadler. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2006.05.002>

13. «Nucleoside-based anticancer drugs: Mechanism of action and drug resistance». Lenka Hrubá, Viswanath Das, Marian Hajdúch, Petr Dzubak. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115741>

14. «1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental study». Ivan Semenyuta, Vasyl Kovalishyn, Vsevolod Tanchuk, Stepan Pilyo, Vladimir Zyabrev, Volodymyr Blagodatnyy, Olena Trokhimenko, Volodymyr Brovarets, Larysa Metelytsia. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.09.012>

15. «Cancer, global burden, and drug resistance». Hermann Fongang, Armelle T. Mbaveng, Victor Kuete. <https://doi.org/10.1016/bs.abr.2023.12.013>

16. «The global pandemic's second deadly hit: cancer care». Emma Bradley, Magge Deepa. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2023.11.021>

17. «Tumour-selective transcriptional targeting for breast cancer gene therapy». HC Hurst.

18. «A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives». Saloni Kakkar & Balasubramanian Narasimhan.

19. Электронный ресурс: <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>

20. Электронный ресурс: <http://www.swisstargetprediction.ch/>

21. «A new opening for an old drug». Finocchiaro, G.; Actinomycin, D. doi: 10.1093/neuonc/noaa172.
22. «Delocalized lipophilic cation triphenyl phosphonium: promising molecule for mitochondria targeting. *Curr Drug Deliv.*». Pawar, A.; Korake, S.; Pawar, A.; Kamble, R. doi: 10.2174/1567201819666220525092527.
23. «Novel Strategies for Disrupting Cancer-Cell Functions with Mitochondria-Targeted Antitumor Drug-Loaded Nanoformulations». Allemailem, K. S.; Almatroudi, A.; Alsahli, M. A.; Aljaghwan, A.; El-Kady, A. M.; Rahmani, A. H.; Khan, A. A. doi: 10.2147/IJN.S303832.
24. «A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs». Jingchun Sun, Qiang Wei, Yubo Zhou, Jingqi Wang, Qi Liu & Hua Xu. *BMC Systems Biology* volume 11, Article number: 87.
25. «Immuno-oncological effects of standard anticancer agents and commonly used concomitant drugs: an in vitro assessment». Tove Selvin, Malin Berglund, Lena Lenhammar, Magnus Lindskog, Malin Jarvius, Rolf Larsson, Peter Nygren, Mårten Fryknäs & Claes R Andersson. *BMC Pharmacology and Toxicology* volume 25, Article number: 25

## SUMMARY

**Vashchenko Bohdana**

**Synthesis and study of toxicity parameters of 4-phosphorylated 5-amino-1,3-oxazole derivatives as perspective compounds with antineoplastic activity**

**Department of the medicinal chemistry and toxicology**

**Scientific supervisor: Holovchenko Oksana Ivanivna**

**Keywords:** screening, GUSAR, cytotoxicity, antineoplastic activity, oxazoles, 4-phosphorylated 5-amino-1,3-oxazole.

**Introduction.** Currently, the biological activity of phosphorylated oxazole derivatives is poorly studied, with the exception of compounds containing a phosphonium ion in their structure. Derivatives of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles represent a series of 3 original compounds (I), (II), (III), synthesized at the Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry (IBOPC) named after V.P. Kukchar of the National Academy of Sciences of Ukraine. Due to their inherent multiplicity of mechanisms of action, 1,3-oxazole derivatives have a wide spectrum of antitumor activity. The antitumor activity of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles was evaluated against NCI-60 cancer cell lines, which showed high antitumor activity.

The purpose of the work is to propose a synthesis scheme and conduct an *in silico* study of the toxicity parameters of derivatives of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles as potential anticancer drugs.

**Materials and methods.** Modern methods of synthesis and the COMPARE algorithm reveals a rather high correlation of the antiproliferative activity of the studied compounds with the antitumor agents phyllantoside and chromomycin A3 in the GI50 vector and a medium one with phyllantoside in the TGI vector. In this work, the GUSAR software was used to predict the acute toxicity of the studied compounds, which may later become medicinal products. Using the SwissTargetPrediction web service allows you to estimate the most likely macromolecular targets of a small molecule that is considered bioactive. This prediction is based on a combination of 2D and 3D similarity with a library of 370,000 known active substances of more than 3,000 proteins from three different species.

**Results.** In this work, the synthesis scheme of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles is proposed and the acute toxicity of the synthesized compounds in rats was investigated for the first time *in silico*. Also, during the work, the most likely targets of bioactive molecules of compounds were predicted based on a combination of 2D and 3D similarity calculations with known ligands. The investigation of the cytotoxic properties of derivatives of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles (I-III) was carried out within the framework of the international scientific program of the US National Institutes of Health — DTP of the National Cancer Institute (USA).

**Conclusions.** As a result of this work, new derivatives of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles were obtained as promising compounds with antitumor activity. The acute toxicity of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazole derivatives in rats was studied *in silico*. Using the SwissTargetPrediction web service, the most likely targets of bioactive molecules of compounds are predicted based on a combination of 2D and 3D similarity calculations with known ligands. Screening studies of the cytotoxic properties of 4 phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles were carried out, which showed that the obtained compounds demonstrated the same average antiproliferative activity and cytotoxicity against sensitive cell lines of the general panel.



# СЕРТИФІКАТ

№ 50

надається

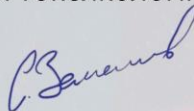
Ващенко Богдана Петрівна

*Науковий керівник: PhD, доцент, Головченко О. І.*

**Секція: "Хімія ліків та лікарської токсикології"**

Земсков С. В.

Проректор з наукової роботи та інновацій,  
д.мед.н., професор



Костюк І. А.,

Голова Товариство молодих вчених і спеціалістів



Савчук М. С.

Голова СНТ імені О. А. Киселя



**2024  
SPRING STUDENT'S  
SCIENTIFIC SESSION**

# ДИПЛОМ

III ступеня

надається

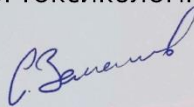
Ващенко Богдана Петрівна

*Науковий керівник: PhD, доцент, Головченко О. І.*

**Секція: "Хімія ліків та лікарської токсикології"**

Земсков С. В.

Проректор з наукової роботи та інновацій,  
д.мед.н., професор



Костюк І. А.,

Голова Товариство молодих вчених і спеціалістів



Савчук М. С.

Голова СНТ імені О. А. Киселя



**2024  
SPRING STUDENT'S  
SCIENTIFIC SESSION**