

В. Р. Карпіна<sup>1</sup>, С. М. Коваленко<sup>2</sup>, О. В. Заремба<sup>2</sup>, О. В. Сілін<sup>1</sup>, В. В. Іванов<sup>2</sup>,  
С. С. Коваленко<sup>1</sup>, Т. Лангер<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Україна

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: v.karpina01@gmail.com

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>3</sup> Віденський університет, Австрія

## Пошук нових потенційних інгібіторів протеїнкінази Pim-1 серед амідів 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3-метанаміну з 1,2,4-оксадіазольним циклом у 7 та 8 положеннях

Фермент Pim-1 з сімейства серин/треонін протеїнкіназ є ймовірною мішенню для таргетної терапії пухлин кровотворної та лімфоїдної тканини. Триазолопіридини – це універсальний скафолд, на базі якого реалізуються міжнародні наукові програми з розробки потенційних протиракових засобів.

**Мета.** Створити фармакофорну модель для пошуку нових потенційних інгібіторів Pim-1. Провести віртуальний скринінг змодельованої бази нових похідних 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридину та розробити метод синтезу амідів 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3-метанаміну, що містять 1,2,4-ізоксадіазольний цикл.

**Результати та обговорення.** Створено та валідовано фармакофорну модель інгібіторів Pim-1 на основі відомої інформації про структури активних лігандів. Проведено віртуальний скринінг бібліотеки з 912 сполук, результатом якого став список хітів із 175 сполук. Для синтезу було відібрано 15 сполук з найвищою фармакофорною оцінкою. Синтезовано 15 сполук, що є потенційними інгібіторами кінази Pim-1.

**Експериментальна частина.** Розроблено схему, методики синтезу та синтезовано систематичні ряди нових амідів (7-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)метанаміну та (8-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)метанаміну.

**Висновки.** Отримані сполуки є потенційними інгібіторами кінази Pim-1. Подальші дослідження будуть спрямовані на виявлення протипухлинної активності синтезованих сполук методами *in vitro* та *in vivo*.

**Ключові слова:** 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин; 1,2,4-оксадіазол; протеїнкіназа Pim-1; протипухлинна активність; фармакофорна модель; віртуальний скринінг

V. R. Karpina<sup>1</sup>, S. M. Kovalenko<sup>2</sup>, O. V. Zaremba<sup>2</sup>, O. V. Silin<sup>1</sup>, V. V. Ivanov<sup>2</sup>,  
S. S. Kovalenko<sup>1</sup>, T. Langer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Ukraine

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>3</sup> Wieden University, Austria

### The search for potential inhibitors of protein kinase Pim-1 among new amides of 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine-3-methanamin with the 1,2,4-oxadiazole cycle in position 7 and 8

The Pim-1 enzyme from the serine/threonine protein kinase family is a likely target for the targeted therapy of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Triazolopyridine is an universal scaffold upon which international scientific programs have been launched to develop potential anticancer agents.

**Aim.** To create a pharmacophore model to find new potential Pim-1 inhibitors; conduct a virtual screening of a simulated base of new 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine derivatives; develop a method for the synthesis of 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine-3-methanamines with the 1,2,4-isoxadiazole cycle.

**Results and discussion.** In this study, a ligand-based pharmacophore model for Pim-1 inhibitors was constructed and validated. A virtual screening of the library with 912 compounds resulted in a hit list of 175 compounds. For the synthesis, 15 compounds were selected with the highest pharmacophore-fit score. 15 compounds were synthesized as potential inhibitors of Pim-1 kinase.

**Experimental part.** The synthetic approach has been developed, and systematic series of new amides of (7-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)methanamine and (8-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)methanamine have been synthesized.

**Conclusions.** The compounds obtained are potential inhibitors of Pim-1 kinase. Further studies will focus on the determination of the antitumor activity of the compounds synthesized by *in vitro* and *in vivo* methods.

**Key words:** 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine; 1,2,4-oxadiazole; Pim-1 protein kinase; antitumor activity; pharmacophore model; virtual screening

V. R. Karpina<sup>1</sup>, S. M. Kovalenko<sup>2</sup>, O. V. Zaremba<sup>2</sup>, A. V. Silin<sup>1</sup>, V. V. Ivanov<sup>2</sup>,  
S. S. Kovalenko<sup>1</sup>, T. Langer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

<sup>3</sup> Венский университет, Австрия

### Поиск новых потенциальных ингибиторов протеинкиназы Pim-1 среди амидов 1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-метанамина с 1,2,4-оксадиазольным циклом в 7 и 8 положениях

Фермент Pim-1 из семейства серин/треонин протеинкиназы является вероятной мишенью для таргетной терапии опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Триазолопиридини – это универсальный скафолд, на базе которого проводятся международные научные программы по разработке потенциальных противораковых средств.

**Цель.** Создать фармакофорную модель для поиска новых потенциальных ингибиторов Pim-1. Провести виртуальный скрининг смоделированной базы новых производных 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридинов и разработать метод синтеза амидов 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-метанамина, содержащих 1,2,4-изоксадиазольный цикл.

**Результаты и обсуждение.** Создана и валидирована фармакофорная модель ингибиторов Pim-1 на основе известной информации о структурах активных лигандов. Проведен виртуальный скрининг библиотеки из 912 соединений, результатом которого стал список хитов из 175 соединений. Для синтеза были отобраны 15 соединений с наиболее высокой фармакофорной оценкой. Синтезированы 15 соединений, являющихся потенциальными ингибиторами киназы Pim-1.

**Экспериментальная часть.** Разработана схема, методики синтеза и синтезированы систематические ряды новых амидов (7-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил)метанамина и (8-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил)метанамина.

**Выводы.** Полученные соединения являются потенциальными ингибиторами киназы Pim-1. Дальнейшие исследования будут направлены на выявление противоопухолевой активности синтезированных соединений методами *in vitro* и *in vivo*.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридин; 1,2,4-оксадиазол; протеинкиназа Pim-1; противоопухолевая активность; фармакофорная модель; виртуальный скрининг

Згідно з доповіддю Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (2017) щороку на рак захворюють 10 млн осіб, а у 2015 році зафіксовано близько 8,8 мільйонів випадків смерті від раку [1]. Як стверджує ВООЗ, смертність від раку до 2030 року зросте на 45 % у порівнянні з рівнем 2007 року. Очікується, що ця тенденція спричинить значні соціально-економічні навантаження на систему охорони здоров'я [2]. Однак впродовж останніх двох десятиліть спостерігається більш широке розуміння причин раку на молекулярному рівні, що призводить до значного прогресу в діагностиці, лікуванні та профілактиці раку [3]. Хіміотерапія залишається одним із найефективніших та найпоширеніших способів терапії раку, але також пов'язана із сильною токсичністю та поганою переносимістю [4]. Таким чином, дослідники та фармацевтична промисловість постійно збільшують зусилля для виявлення та розробки таргет-специфічних хіміотерапевтичних засобів для ефективного лікування з мінімізованими побічними ефектами.

Сім'яство протеїнкіназ Pim (Proviral insertion in murine) представлено подібними за структурою і функціями ізоформами Pim-1, Pim-2 і Pim-3. Різні фактори росту, такі як мутагени, гормони і цитокіни, відповідають за індукцію експресії Pim. В даній роботі представлено аналіз протеїнкінази Pim-1 як найбільш важливого ферменту для створення протипухлинних лікарських засобів. Pim-1 – це серин/треонін протеїнкіназа, яка бере участь у рості клітин, диференціюванні, виживаності, апоптозі, старінні та стійкості до лікарських препаратів. Взаємодія Pim-1 з різними білками та асоціація з різними сигнальними шляхами роблять цей фермент важливою протипухлинною мішенню. Pim-1 відповідає за антиапоптичну активність, регуляцію клітинного циклу, орієнтацію та міграцію рецепторних тирозинкіназ шляхом JAK/STAT [5]. Цей фермент експресується в нормальних і злоякісних клітинах. Важливо, що ця протеїнкіназа

високоактивна в багатьох лініях клітин, отриманих з лімфоїдних і мієлоїдних злоякісних пухлин [6, 7]. Відзначено і підвищену активність Pim-1 в пухлинах передміхурової залози [8], області голови і шиї [9], шлунка [10]. Перший патент з представником групи інгібіторів Pim-1 було подано у 2001 році, коли було виявлено фермент [11]. Через сім років після першої публікації SuperGen, Inc. (Tolero Pharmaceuticals, Inc.) в рамках програми пошуку нових лікарських засобів було зареєстровано ряд нових патентів з представниками інгібіторів Pim-1, що призвело до появи першого клінічного кандидата SGI-1776 **1** (рис. 1). Окрім імідазопіридазинових похідних у літературі також є дані щодо потенційних біохімічних інгібіторів Pim-1 серед похідних триазолопіридазинового та триазолопіридинового рядів [12].

Продовжуючи наші дослідження з пошуку нових хемотипів біологічно активних гетероциклічних сполук [13], ми звернули увагу на триазолопіридиновий скафолд. Триазолопіридини є важливим класом гетероароматичних сполук, що виявляють широкий спектр біологічної активності [13]. Виходячи з наведених літературних даних, ми зосередили свою увагу на пошуку нових інгібіторів протеїнкінази Pim-1. Результати тестування *in vitro* показали, що представник спіроконденсованих триазоло[4,5-*b*]піридинів – сполука **2** (рис. 1) інгібувала протеїнкіназу Pim-1 із значенням  $IC_{50} = 0,039$  мкМ [14]. Крім того, після заміни спірогрупи у сполуці **2** на метоксигрупу сполука **3** (рис. 1) показала значення  $IC_{50} = 0,0009$  мкМ. Компанією Array Bio Pharma, Inc. було одержано два патенти [15, 16] на похідні 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридину, що інгібують фермент Pim-1. Найбільш репрезентативні приклади **4**, **5**, **6** подано на рис. 1. Відомо, що поєднання різних фармакофорів у молекулі дозволяє розширити спектр біологічної активності або посилити її за рахунок можливого синергізму. Тому як другий активний фармакофор нами було обрано 1,2,4-оксадиазольний (ізоксадиазольний) цикл.

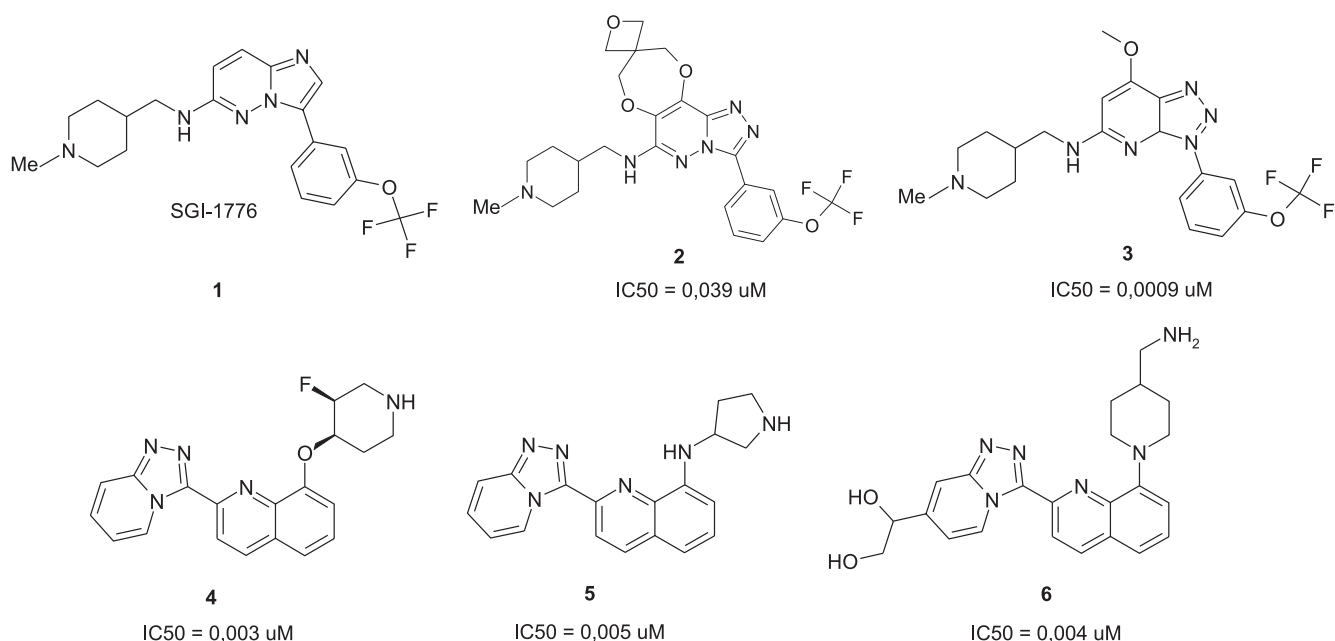


Рис. 1. Представники відомих інгібіторів протеїнкінази Pim-1, у тому числі з 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридиним остовом

Дані літератури свідчать про високий фармакологічний потенціал цього гетероциклу проти ракових клітин з різними механізмами дії, такими як пригнічення тубуліну, блокування рецептора ендотеліну А, що бере участь у апоптозі, мітогенезі, ангіогенезі та метастазах у пухлинах, а також гальмування фокальної адгезії протеїнкінази, гальмування теломерази, взаємодія з деякими рецепторами, що беруть участь у проліферації, рості клітин та біосинтезі ДНК [17–19]. Присутність азольної групи в структурі циклу робить всю молекулу більш ліпофільною і, отже, більш сприйнятливою під час проходження через клітинну мембрану [20]. Невеликі ліпофільні молекули, що несуть фрагменти з потенційною протираковою активністю, можуть підсилювати протиракову дію, оскільки вони більш чутливі до поглинання раковими клітинами, де вони можуть взаємодіяти з певним місцем зв'язування.

Враховуючи значний фармакологічний потенціал наведених вище фармакофорів, ми розробили схему, постадійні методики та провели синтез нових похідних 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридинів з 1,2,4-оксадіазольним циклом у положеннях 7 та 8 як перспективних протипухлинних засобів. Для пошуку нових інгібіторів протеїнкінази Pim-1 ми провели моделювання фармакофорної моделі на основі відомої інформації про структури активних лігандів та подальший віртуальний скринінг змодельованої бібліотеки сполук.

Фармакофорні моделі являють собою 3D-композицію структурно-хімічних факторів (функціональних груп) та стеричних обмежень, необхідних для взаємодії невеликої молекули (ліганду) із конкретним цільовим білком [21]. Ці фактори

відповідають хімічним функціоналам, таким як акцептори водневих зв'язків (HBAs), донори водневих зв'язків (HBDs), гідрофобні ділянки (Hs), ароматичні кільця (ARs), позитивно/негативно іонізуючі групи (PIs/NI) та виключений простір (XVOL) – простір, недоступний ліганду за стеричними обмеженнями. Фармакофорні моделі широко використовуються як фільтри віртуального скринінгу [22]. Результатом такого скринінгу є так званий список хітів (співпадань), що містить сполуки з функціональними групами, які узгоджені із обраною фармакофорною моделлю. Передбачається, що ці сполуки будуть активними щодо конкретного цільового білка. В даній роботі описано створення фармакофорної моделі інгібіторів Pim-1 та її використання у віртуальному скринінгу бібліотеки нових сполук.

Метод формування фармакофорної моделі на основі знання про структуру лігандів (ligand-based pharmacophore modeling approach) базується на створенні моделі з загальними хімічними властивостями уже відомих інгібіторів певного цільового білка. Створену фармакофорну модель можна вдосконалити таким чином, щоб вона могла розпізнавати тільки активні сполуки у так званому тестовому наборі (test set), який складається з вже відомих активних (actives) та неактивних (inactives чи decoys) сполук. Виходячи з того, що дані про неактивні сполуки менш поширені в літературі, є можливість сформувати базу декоїв за допомогою доступного сервісу Directory of useful decoys (DUD) [23]. Формування DUD декоїв базується на пошуку відомих сполук із бази ZINC [24] зі схожими фізико-хімічними властивостями до активних лігандів у залежності від цільового білка:

за властивостями молекулярної маси, обчисленого  $\log P$  (ліпофільність), кількістю донорів та акцепторів водневих зв'язків тощо. Щоб виконати свою роль негативного контролю, декої чи так звані «приманки» фактично не повинні ефективно зв'язуватися з білком, тому DUD використовує метод 2-D відбитків (2-D similarity fingerprints), щоб мінімізувати топологічну схожість приманок та лігандів. Якість теоретичної фармакофорної моделі можна описати кількісно за її специфічністю та чутливістю, які визначаються відповідно пошуком активних та неактивних сполук. Часто підвищення специфічності знижує чутливість: модель, яка знаходить всі активні сполуки, може також знайти кілька неактивних сполук. Тому побудова адекватної фармакофорної моделі вимагає балансування між специфічністю та чутливістю.

Фармакофорну модель було побудовано за допомогою програмного забезпечення LigandScout, яке дозволяє швидко отримати 3D-фармакофорні моделі повністю автоматизованим та зручним способом, враховуючи структурні дані лігандів. Алгоритми були раніше опубліковані та ґрунтуються на багаторічному досвіді створення фармакофорних моделей [25–27].

Для побудови моделі було виконано такі кроки:

- завантажено набір зібраних лігандів, які, як відомо, зв'язуються з біологічною мішенню Pim-1; ці молекули повинні бути найактивнішими у своїй серії сполук (з літературних джерел було відібрано ліганди з концентрацією напівмаксимального пригнічення  $IC_{50} < 1$  мкМ, див. рис. 2);
- усі параметри було встановлено за замовчуванням;
- для кожної малої молекули ліганду було змодельовано максимум 25 конформацій;
- після виявлення структурних характеристик кожного ліганду, які повинна мати молекула для зв'язування з мішенню, ці ліганди було накладено;
- накладання дозволяє фармакофорним елементам перекриватися, результатом чого стала фармакофорна модель з загальними структурними характеристиками п'яти сполук навчальної вибірки (training set).

Отже, загальна фармакофорна модель складається з семи хімічних особливостей: 1 ароматичне кільце (AR), 2 гідрофобні ділянки (H), 4 акцептори водневого зв'язку (HBA) та 32 ділянки «виключеного» за стеричними обмеженнями простору. Під час валідації фармакофорної моделі було використано тестовий набір сполук, який складався з 40 активних інгібіторів Pim-1 та 2000 змодельованих декоїв. Фармакофорна модель виявила 39

тив (активних сполук) та жодної неактивної сполуки.

Далі фармакофорну модель було використано для віртуального скринінгу бібліотеки низькомолекулярних сполук – похідних 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридину, що містить 912 молекул, попередньо відфільтрованих за правилом п'яти Ліпінського [24]. В результаті скринінгу за допомогою фармакофорної моделі було отримано 175 хітів. Для подальшого дослідження та синтезу було обрано 15 сполук з найвищою фармакофорною оцінкою (Pharmacophore-Fit Score). У шести сполук виявлено всі сім хімічних характеристик (1 Ar, 2 H, 4 HBA), у інших – по шість характеристик (1 Ar, 2 H, 3 HBA). Два представники з найвищою фармакофорною оцінкою наведено на рис. 3.

Для синтезу нових потенційних протипухлинних інгібіторів 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридинового ряду нами було розроблено чотиристадійну схему синтезу (схема, таблиця). Синтез починається з комерційно доступних 2-хлоропіридин-3-, 2-хлоропіридин-4-карбонових кислот (**1**) з подальшою активацією карбоксильної групи карбонілдімідазолом та циклізацією у заміщений 1,2,4-оксадіазольний цикл (**3**) за участю амідоксимів (**2**). Після заміщення атома хлору в піридиновому циклі надлишком гідразин гідрату гідразинової похідної (**4**) вводять у реакцію з 1,0 еквівалентом хлорангідриду хлорацетатної кислоти. Далі отримують азиди, які взаємодією з 1,0 еквівалентом трифенілфосфіну та гідролізом фосфонієвої солі перетворюють на аміни (**5**). Цільові аміді (**6**) отримують реакцією з 1,0 еквівалентом відповідного хлорангідриду карбонової кислоти.

### Експериментальна частина

Для моделювання фармакофорної моделі на основі відомої інформації про структури активних лігандів було використано програмне забезпечення LigandScout [25]. Сполуки для навчальної вибірки було відібрано з літературних джерел. Активні інгібітори Pim-1 для тестового набору було змодельовано на сайті SwissTargetPrediction з урахуванням особливостей базового скафолду даної роботи та останніх даних про активність у базі ChEMBL [26]. Кінцевий тестовий набір складався з 40 активних молекул та 2000 неактивних (декоїв). Базу сполук для віртуального скринінгу було змодельовано за допомогою MarvinSketch у sdf форматі. Базу з 912 сполук було завантажено у програму LigandScout та переформатовано у ldb формат (бібліотека сполук).

Температуру плавлення сполук вимірювали капілярним методом.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри отримано на спектрометрі Varian Gemini-2300 (200 МГц). Для всіх спектрів ЯМР як розчинник використовували

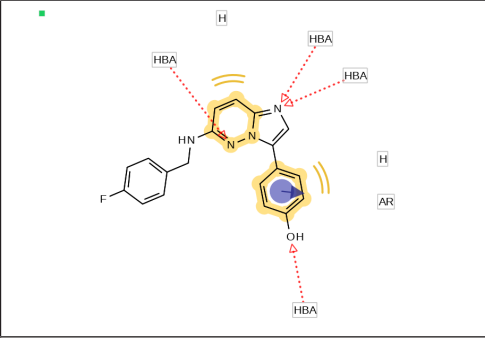
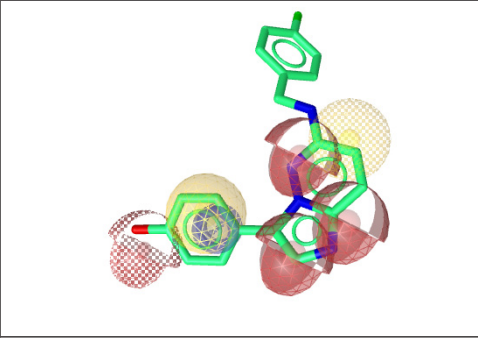
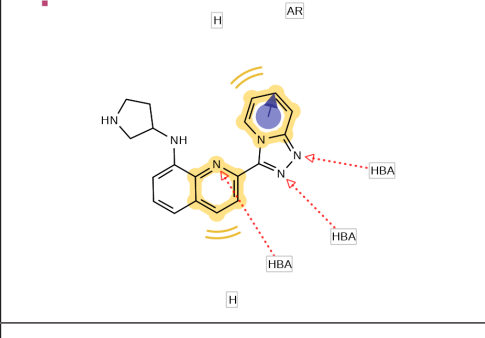
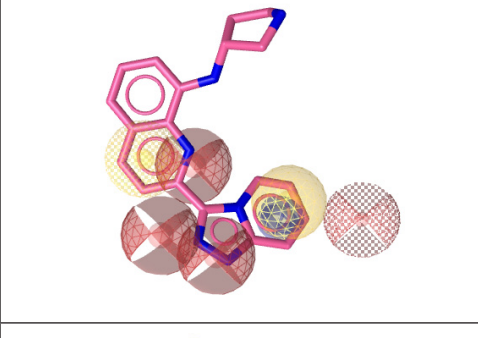
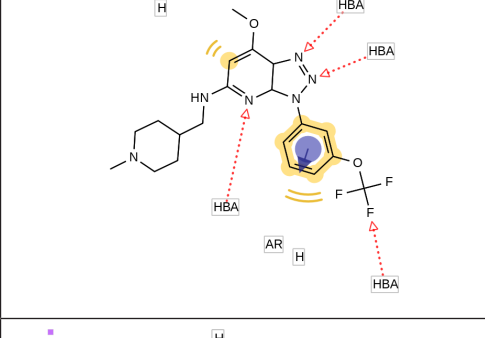
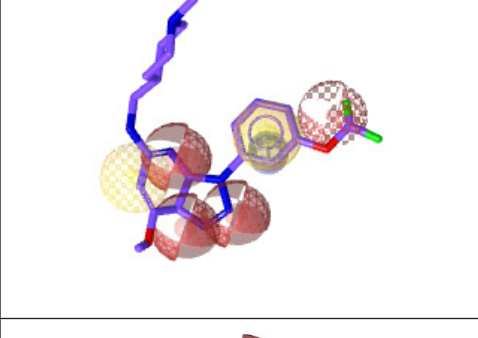
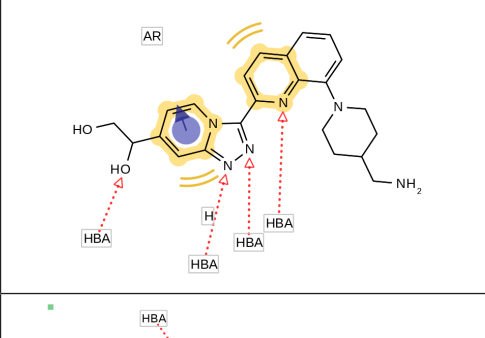
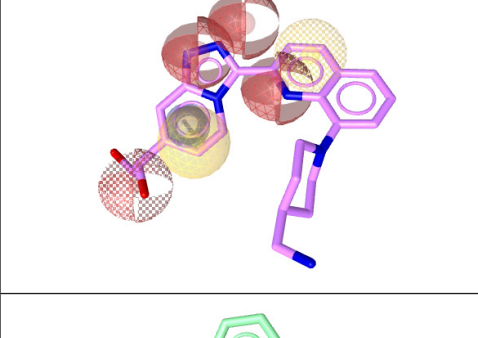
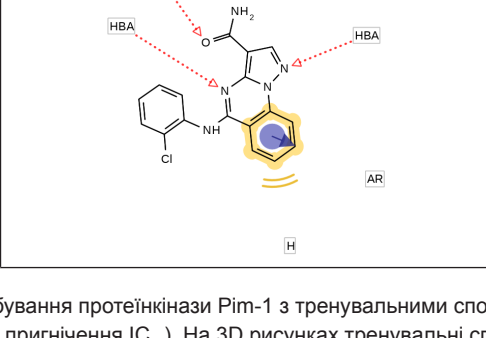
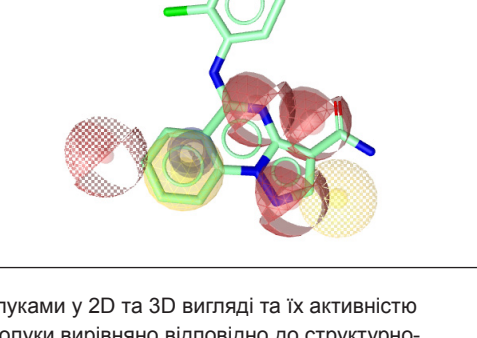
Номер ліганду	IC <sub>50</sub> мкМ	2D вигляд	3D вигляд
1	0,130		
2	0,005		
3	0,0009		
4	0,004		
5	< 1		

Рис. 2. Фармакофорна модель інгібування протеїнкінази Ріп-1 з тренувальними сполуками у 2D та 3D вигляді та їх активністю (концентрація напівмаксимального пригнічення IC<sub>50</sub>). На 3D рисунках тренувальні сполуки вирівняно відповідно до структурно-хімічних особливостей побудованого фармакофору. Фармакофорні властивості позначено як акцептори водневого зв'язку (HBA), червона сфера; гідрофобні ділянки (H), жовта сфера; ароматичні кільця (AR), блакитне коло

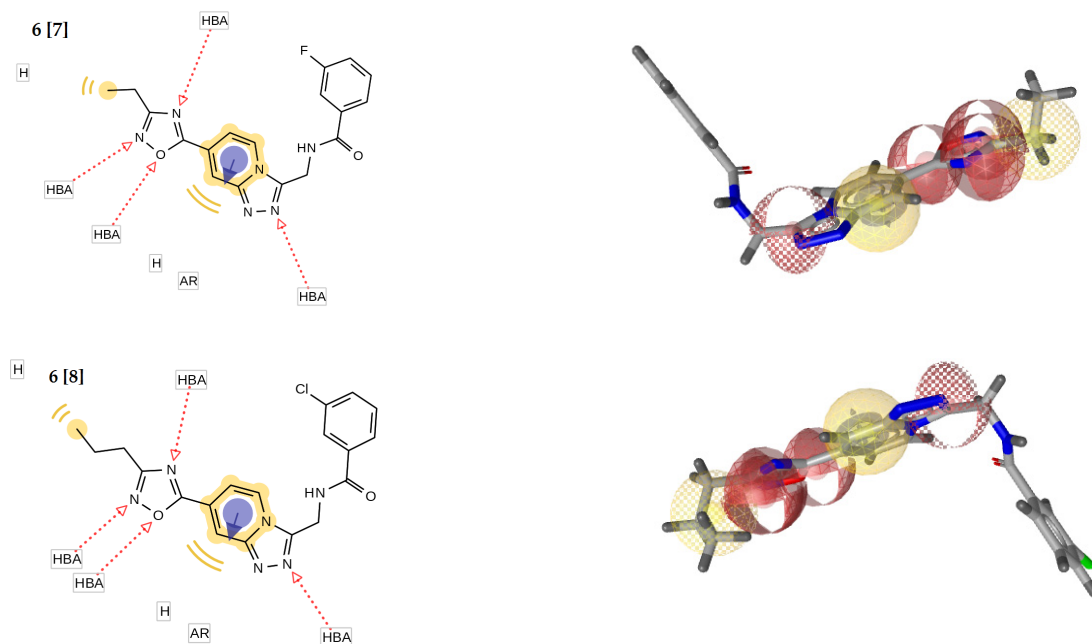


Рис. 3. Представники хітів з найвищою фармакофорною оцінкою за результатами віртуального скринінгу

ли ДМСО- $d_6$ ; хімічні зсуви наведено відносно внутрішнього стандарту ТМС. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254 (силікагель  $G_{254}$ ) в системі розчинників етилацетат–гексан (1:2).

Вихідні сполуки 2-хлоропіридин-3-, 2-хлоропіридин-4-карбонові кислоти **1.1–1.2** та метиламідоксим, етиламідоксим, *N*-гідрокси-бутирамідин, *N*-гідрокси-ізобутирамідин, *N*-гідрокси-цикло-

пропанбутирамідоксим **2.1–2.5** є комерційно доступними. Загальний синтез інтермедіатів **3** та **4** наведено у нашій попередній статті [13].

**Загальна методика синтезу [7(8)-(3- $R^1$ -1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метанамінів 5.1–5.7.** Піридиногідразин **4** (1 ммоль) розчиняють у 10 мл ацетатної кислоти, при охолодженні прикапують 1,0 еквівалент хлорангідриду хлорацетатної кислоти. Потім реакційну суміш доводять до кипіння і кип'ять

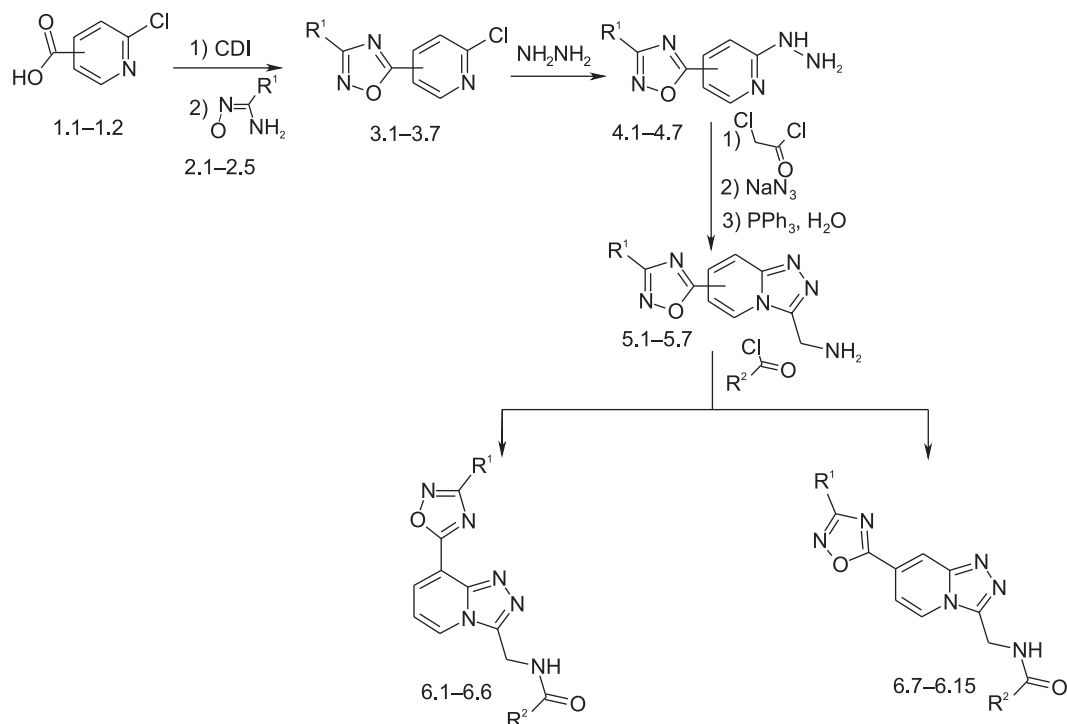


Схема. Схема синтезу амідів 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридин-3-метанаміну (**6**)

## Таблиця

Синтез амідів  
1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридин-3-метанаміну (6)

№	Положення 1,2,4-оксадіазолу у циклі	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Фармакофорна оцінка (Pharmacophore fit score)
6.7	7	Et	3-F-Ph	70,07
6.8	7	<i>n</i> -Pr	3-Cl-Ph	69,98
6.1	8	<i>n</i> -Pr	2-Cl-4-F-Ph	69,97
6.2	8	<i>n</i> -Pr	5-Cl-2-F-Ph	69,93
6.3	8	<i>n</i> -Pr	2-Me-Ph	69,92
6.4	8	<i>cyclo</i> -Pr	4-F-Ph	69,81
6.9	7	<i>i</i> -Pr	3-Cl-4-F-Ph	65,30
6.10	7	<i>i</i> -Pr	4-Me-Ph	65,16
6.5	8	<i>n</i> -Pr	4-F-Ph	65,16
6.6	8	<i>cyclo</i> -Pr	2-Me-Ph	65,12
6.11	7	Me	3-F-4-Me-Ph	65,12
6.12	7	Et	3-F-4-Me-Ph	65,12
6.13	7	<i>i</i> -Pr	Ph	65,04
6.14	7	<i>cyclo</i> -Pr	3-Cl-4-F-Ph	65,04
6.15	7	Et	3-Cl-4-F-Ph	65,03

впродовж 3 годин. Розчинник видаляють на роторному випаровувачі, до залишку додають воду та нейтралізують натрій карбонатом до значення pH = 7–9. Хлорометильне похідне відфільтровують та без подальшого очищення вводять далі в реакцію з двократним надлишком натрій азиду в ацетонітрилі, кип'ятять впродовж 5 годин (контроль за ТШХ в системі розчинників етил-ацетат–гексан (1:2)). Після завершення реакції розчинник з реакційної суміші видаляють за допомогою роторного випаровувача, осаджують водою та відфільтровують одержаний азид. Далі азид вводять в реакцію з 1,0 еквівалентом трифенілфосфіну в тетрагідрофурані, реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин (контроль за ТШХ в системі розчинників етил-ацетат–гексан (1:2)). Після завершення реакції реакційну суміш розбавляють 10 % водним розчином хлоридної кислоти, водний шар відокремлюють та екстрагують хлороформом (3×20 мл) для видалення органічних домішок. Водну фазу нейтралізують до лужної реакції середовища калій карбонатом. Одержаний амін відфільтровують та висушують. Загальні виходи – 45–60 %.

**Загальна методика синтезу амідів [7(8)-(3-R<sup>1</sup>-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метанаміну 6.1–6.15.** Одержаний

осад аміну **5** (1 ммоль) розчиняють у діоксані, додають 1,5 еквіваленту триетиламіну, до розчину поступово прикачують 1,0 еквівалент відповідного ацилхлориду. Отриману реакційну суміш нагрівають при температурі 50 °С впродовж 2 годин (контроль за ТШХ в системі розчинників етил-ацетат–гексан (1:2)), потім охолоджують, розбавляють водою, утворений осад відфільтровують та висушують. Загальний вихід – 60–75 %.

**2-Хлор-4-фтор-N-[[8-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.1.** Вихід – 71 %, Т. пл. – 157–159 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,95 (3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 1,65–1,85 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,80 (2H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 4,70 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,21–7,50 (3H, м, Ar-H); 7,57–7,65 (1H, м, Ar-H); 8,45 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,20 (2H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**5-Хлор-2-фтор-N-[[8-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.2.** Вихід – 70 %, Т. пл. – 159–161 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,95 (3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 1,62–1,82 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,75 (2H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 4,75 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,30–7,45 (2H, м, Ar-H); 7,55–7,70 (2H, м, Ar-H); 8,45 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,20 (2H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**2-Метил-N-[[8-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.3.** Вихід – 70 %, Т. пл. – 155–157 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,95 (3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 1,65–1,85 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2,80 (2H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 4,70 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,15–7,45 (5H, м, Ar-H); 8,45 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 8,90 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H); 9,20 (1H, д, J = 8,0 Гц, Ar-H).

**4-Фтор-N-[[8-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.4.** Вихід – 70 %, Т. пл. – 155–157 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,90–1,02 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1,08–1,20 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,10–2,30 (1H, м, CH); 4,75 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,20–7,35 (3H, м, Ar-H); 7,90–8,05 (2H, м, Ar-H); 8,40 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,18 (1H, д, J = 8,0 Гц, Ar-H); 9,30 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**4-Фтор-N-[[8-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.5.** Вихід – 75 %, Т. пл. – 166–168 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,80–1,00 (3H, м, CH<sub>3</sub>); 1,60–1,80 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,75 (2H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 4,78 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,15–7,40 (3H, м, Ar-H); 7,90–8,05 (2H, м, Ar-H); 8,40 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,20 (1H, д, J = 8,0 Гц, Ar-H); 9,30 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**2-Метил-N-[[8-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.6.** Вихід – 65 %, Т. пл. – 159–161 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,95–1,02 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1,10–1,20 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,15–2,30 (1H, м, CH);

2,40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,70 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,15–7,45 (5H, м, Ar-H); 8,40 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 8,92 (т, 1H, J = 6,0 Гц, Ar-H); 9,20 (1H, д, J = 8,0 Гц, Ar-H).

**3-Фтор-N-[[7-(3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.7.** Вихід – 70 %, Т. пл. – 140–143 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1,31 (3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,70–2,90 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5,05 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,40–7,68 (3H, м, Ar-H); 7,75–7,95 (2H, м, Ar-H); 8,53 (1H, дд, Ar-H); 8,74 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,34–9,49 (1H, м, Ar-H).

**3-Хлор-N-[[7-(3-пропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.8.** Вихід 68 %, Т. пл. 155–159 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,95 (3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 1,68–1,88 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,73–2,79 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5,05 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,40–7,68 (3H, м, Ar-H); 7,75–7,95 (2H, м, Ar-H); 8,53 (1H, дд, Ar-H); 8,74 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,34–9,49 (1H, м, Ar-H).

**3-Хлор-4-фтор-N-[[7-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.9.** Вихід – 68 %, Т. пл. – 155–159 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1,30 (6H, д, J = 8,0 Гц, 2CH<sub>3</sub>); 3,05–3,20 (1H, м, CH); 5,05 (2H, д, CH<sub>2</sub>); 7,45–7,60 (2H, м, Ar-H); 7,80–7,90 (1H, м, Ar-H); 8,05 (1H, дд, J = 4,0 Гц, Ar-H); 8,55 (1H, с, Ar-H); 8,75 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,40 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**3-Хлор-4-фтор-N-[[7-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.10.** Вихід – 72 %, Т. пл. – 160–163 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1,30 (6H, д, J = 8,0 Гц, 2CH<sub>3</sub>); 2,30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,10–3,25 (1H, м, CH); 5,00 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,25 (2H, д, J = 8,0 Гц, Ar-H); 7,55 (1H, дд, J = 4,0 Гц, Ar-H); 7,75 (д, 2H, J = 8,0 Гц, Ar-H); 8,50 (1H, с, Ar-H); 8,75 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,20 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**3-Фтор-4-метил-N-[[7-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.11.** Вихід – 75 %, Т. пл. – 130–134 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 2,20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2,40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5,00 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,35 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H); 7,50–7,65 (3H, м, Ar-H); 8,50 (1H, с, Ar-H); 8,75 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,30 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**3-Фтор-4-метил-N-[[7-(3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.12.** Вихід – 75 %, Т. пл. – 139–142 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1,15

(3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,10 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2,70–2,90 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5,00 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,30–7,60 (4H, м, Ar-H); 8,50 (1H, с, Ar-H); 8,80 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,30 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**N-[[7-(3-ізопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.13.** Вихід – 62 %, Т. пл. – 203–205 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1,30 (д, 6H, J = 8,0 Гц, 2CH<sub>3</sub>); 3,08–3,25 (м, 1H, CH); 5,05 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,40–7,60 (4H, м, Ar-H); 7,85 (2H, д, J = 8,0 Гц, Ar-H); 8,55 (1H, с, Ar-H); 8,75 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,30 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**3-Хлор-4-фтор-N-[[7-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.14.** Вихід – 70 %, Т. пл. – 220–222 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 0,90–1,00 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1,05–1,20 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2,12–2,30 (1H, м, CH); 5,05 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,45–7,58 (2H, м, Ar-H); 7,82–7,95 (1H, м, Ar-H); 8,08 (1H, дд, J = 4,0 Гц, Ar-H); 8,50 (1H, с, Ar-H); 8,70 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,40 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

**3-Хлор-4-фтор-N-[[7-(3-етил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)][1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]метил]бензамід 6.15.** Вихід – 75 %, Т. пл. – 210–212 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. ч.: 1,30 (3H, т, J = 6,0 Гц, CH<sub>3</sub>); 2,70–2,90 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 5,05 (2H, д, J = 8,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7,45–7,60 (2H, м, Ar-H); 7,80–7,95 (1H, м, Ar-H); 8,10 (1H, дд, J = 4,0 Гц, Ar-H); 8,50 (1H, с, Ar-H); 8,70 (1H, д, J = 8,0 Гц, NH); 9,40 (1H, т, J = 6,0 Гц, Ar-H).

## Висновки

1. На основі відомих структур інгібіторів протеїнкінази Ріт-1 було розроблено та протестовано фармакофорну модель, яка дозволила відфільтрувати бібліотеку похідних 1,2,4-триазоло[4,3-а]піридин-3-метанаміну, що містять 1,2,4-ізоксадіазольний цикл.

2. Розроблено схему, методики синтезу та синтезовано 15 нових амідів (7-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)метанаміну та (8-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)метанаміну.

3. Отримані дані є перспективною відправною точкою для досліджень *in vitro* та *in vivo* та оцінки протипухлинної активності синтезованих сполук.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

1. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society. – 2016. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>
2. World Health Organization (WHO), Cancer key facts. – 2017. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.who.int/cancer/media/news/cancer-key-facts/en/>
3. Asymmetrical 2,6-bis(benzylidene)cyclohexanones : Synthesis, cytotoxic activity and QSAR study / M. Nakhjiri, M. Safavi, E. Alipour et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 50. – P. 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.045>
4. Synthesis and evaluation of 1-benzhydryl-sulfonyl-piperazine derivatives as inhibitors of MDA-MB-231 human breast cancer cell proliferation /



- C. S. A. Kumar, S. N. Swamy, N. R. Thimmegowda et al. // *Med. Chem. Res.* – 2007. – P. 179–187. <https://doi.org/10.1007/s00044-007-9022-y>
5. Bachmann, M. The serine/ threonine kinase Pim-1 / M. Bachmann, T. Moroy // *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* – 2005. – Vol. 37, Issue 4. – P. 726–730. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.11.005>
  6. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab : a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study / E. D. His, S. H. Jung, R. Lai et al. // *Leuk. Lymphoma.* – 2008. – Vol. 49. – P. 2081–2090. <https://doi.org/10.1080/10428190802419640>
  7. The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias / R. Amson, F. Sigaux, S. Przedborski et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 8857–8861. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.22.8857>
  8. Pim-1 expression in prostatic intraepithelial neoplasia and human prostate cancer / A. Valdman, X. Fang, S. T. Pang et al. // *Prostate.* – 2004. – Vol. 60. – P. 367–371. <https://doi.org/10.1002/pros.20064>
  9. Overexpression of Pim-1 in head and neck squamous cell carcinomas / U. H. Beier, J. B. Weise, M. Laudien et al. // *Int. J. Oncol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1381–1387. <https://doi.org/10.3892/ijo.30.6.1381>
  10. Identification of tumorassociated autoantigens for the diagnosis of colorectal cancer in serum using high density protein microarrays / I. Babel, R. Barderas, R. Diaz-Uriarte et al. // *Mol. Cell Proteomics.* – 2009. – Vol. 8. – P. 2382–2395. <https://doi.org/10.1074/mcp.m800596-mcp200>
  11. Small molecule inhibitors of PIM1 kinase : July 2009 to February 2013 patent update / G. M. Arunesh, E. Shanthi, M. H. Krishna et al. // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2014. – Vol. 24, Issue 1. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.848196>
  12. Pim 1 Kinase Inhibitor ETP-45299 Suppresses Cellular Proliferation and Synergizes with PI3K Inhibition / C. Blanco-Aparicio, A. M. G. Collazo, J. Oyarzabal et al. // *Cancer Lett.* – 2011. – Vol. 300. – P. 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.09.016>
  13. The synthesis and biological assessment of [[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-3-yl]acetamides with an 1,2,4-oxadiazol cycle in positions 6, 7 and 8 / V. R. Karpina, S. S. Kovalenko, S. M. Kovalenko et al. // *Журн. орг. та фармац. хімії.* – 2019. – Т. 17, вип. 1 (65). <https://doi.org/10.24959/ophcj.19.965>
  14. Patent CA2786002A1. 2013. Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO). Tricyclic compounds for use as kinase inhibitors // Canada WO004984 / Fernandez J. P., Aparicio C. B., Hergueta A. R. et al.
  15. Patent C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01). Triazolopyridine compounds as PIM kinase inhibitors. WO022076. 2010. // Array Biopharma, Inc.
  16. Patent Triazolopyridine compounds as PIM kinase inhibitors. WO022081. 2010. // Array Biopharma, Inc.
  17. Tubulin-dependent hydrolysis of Guanosine Triphosphate as a screening test to identify new antitubulin compounds with potential as antimetabolic agents : application to carbamates of aromatic amines / C. Duanmu, L. K. Shahrík, H. H. Ho, E. Hamel // *Cancer Research.* – 1989. – Vol. 49. – P. 1344–1348.
  18. Synthesis and biological evaluation of novel oxadiazole derivatives : a new class of thymidine phosphorylase inhibitors as potential anti-tumor agents / S. A. Shahzad, M. Yar, M. Badja et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22. – P. 1008–1015. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.043>
  19. Discovery of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers. 2. Identification of more aqueous soluble analogs as potential anticancer agents / W. Kemnitzer, J. Kuemmerle, H. Z. Zhang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 4410–4415. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.052>
  20. El-Garhy, O. H. An overview of the azoles of interest / O. H. El-Garhy // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2015. – Vol. 7, Issue 1. – P. 1–6.
  21. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations) / C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg et al. // *Pure Appl. Chem.* – 1998. – Vol. 70. – P. 1129–1143. <https://doi.org/10.1515/iupac.70.0050>
  22. Gao, L. Pharmacophore based drug design approach as a practical process in drug discovery / Q. Gao, L. Yang, Y. Zhu // *Curr. Comput.-Aided Drug Des.* – 2010. – Vol. 6. – P. 37–49. <https://doi.org/10.2174/157340910790980151>
  23. Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E) : better ligands and decoys for better benchmarking / M. Mysinger, M. Carchia, J. Irwin et al. // *Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55 (14). – P. 6582–6594. <https://doi.org/10.1021/jm300687e>
  24. Sterling, T. ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone / T. Sterling, J. J. Irwin // *J. Chem. Inf. Model.* – 2015. – Vol. 55, Issue 11. – P. 2324–2337. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559>
  25. Wolber, G. Ligand Scout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters / G. Wolber, T. Langer // *J. Chem. Inf. Model.* – 2005. – Vol. 45. – P. 160–169.
  26. Wolber, G. Efficient overlay of small organic molecules using 3D pharmacophores / G. Wolber, A. A. Dornhofer, T. Langer // *J. Comput. Aided Mol. Des.* – 2006. – Vol. 20, Issue. 12. – P. 773–788. <https://doi.org/10.1007/s10822-006-9078-7>
  27. Wolber, G. Molecule pharmacophore super positioning and pattern matching in computational drug design / G. Wolber, T. Seidel, F. Bendix // *Drug Discov Today.* – 2008. – Vol. 13. – P. 23–29.
  28. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy et al. // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 2001. – Vol. 46. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
  29. Daina, A. SwissTargetPrediction : updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // *Nucleic Acids Research.* – 2019. – Vol. 47, Issue W1. – P. W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>

## References

1. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society. (2016). Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>
2. *World Health Organization (WHO), Cancer key facts.* (2017). Available at: <https://www.who.int/cancer/media/news/cancer-key-facts/en/>
3. Nakhjiri, M., Safavi, M., Alipour, E., Emami, S., Atash, A. F., Jafari-Zavareh, M., ... Shafiee, A. (2012). Asymmetrical 2,6-bis(benzylidene)cyclohexanones: Synthesis, cytotoxic activity and QSAR study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.045>
4. Ananda Kumar, C. S., Nanjunda Swamy, S., Thimmegowda, N. R., Benaka Prasad, S. B., Yip, G. W., Rangappa, K. S. (2007). Synthesis and evaluation of 1-benzhydryl-sulfonyl-piperazine derivatives as inhibitors of MDA-MB-231 human breast cancer cell proliferation. *Medicinal Chemistry Research*, 16 (4), 179–187. <https://doi.org/10.1007/s00044-007-9022-y>
5. Bachmann, M., Möröy, T. (2005). The serine/threonine kinase Pim-1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 37 (4), 726–730. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.11.005>
6. Hsi, E. D., Jung, S.-H., Lai, R., Johnson, J. L., Cook, J. R., Jones, D., ... Said, J. (2008). Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leukemia & Lymphoma*, 49 (11), 2081–2090. <https://doi.org/10.1080/10428190802419640>
7. Amson, R., Sigaux, F., Przedborski, S., Flandrin, G., Givol, D., Telerman, A. (1989). The human protooncogene product p33pim is expressed during fetal hematopoiesis and in diverse leukemias. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86 (22), 8857–8861. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.22.8857>
8. Valdman, A., Fang, X., Pang, S.-T., Ekman, P., Egevad, L. (2004). Pim-1 expression in prostatic intraepithelial neoplasia and human prostate cancer. *The Prostate*, 60 (4), 367–371. <https://doi.org/10.1002/pros.20064>
9. Beier, U., Weise, J., Laudien, M., Sauerwein, H., Görögh, T. (2007). Overexpression of Pim-1 in head and neck squamous cell carcinomas. *Internation-*

- tional *Journal of Oncology*, 30, 1381–1387. <https://doi.org/10.3892/ijo.30.6.1381>
10. Babel, I., Barderas, R., Díaz-Uriarte, R., Martínez-Torrecedrada, J. L., Sánchez-Carbayo, M., Casal, J. I. (2009). Identification of Tumor-associated Autoantigens for the Diagnosis of Colorectal Cancer in Serum Using High Density Protein Microarrays. *Molecular & Cellular Proteomics*, 8 (10), 2382–2395. <https://doi.org/10.1074/mcp.m800596-mcp200>
  11. Arunesh, G. M., Shanthi, E., Krishna, M. H., Sooriya Kumar, J., Viswanadhan, V. N. (2013). Small molecule inhibitors of PIM1 kinase: July 2009 to February 2013 patent update. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 24 (1), 5–17. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.848196>
  12. Blanco-Aparicio, C., Collazo, A. M. G., Oyarzabal, J., Leal, J. F., Albarán, M. I., Lima, F. R., ... Bischoff, J. R. (2011). Pim 1 kinase inhibitor ETP-45299 suppresses cellular proliferation and synergizes with PI3K inhibition. *Cancer Letters*, 300 (2), 145–153. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.09.016>
  13. Karpina, V. R., Kovalenko, S. S., Kovalenko, S. M., Zaremba, O. V., Silin, O. V., Langer, T. (2019). The synthesis and biological assessment of [[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine-3-yl]acetamides with an 1,2,4-oxadiazole cycle in positions 6, 7 and 8. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 17 (65), 28–35. <https://doi.org/10.24959/ophcj.19.965>
  14. Patent WO004984. (2013). Tricyclic compounds for use as kinase inhibitors. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).
  15. Patent WO022076. (2010). Triazolopyridine compounds as PIM kinase inhibitors. Array Biopharma, Inc.
  16. Patent WO022081. (2010). Triazolopyridine compounds as PIM kinase inhibitors. Array Biopharma, Inc.
  17. Duanmu, C., Shahrík, L. K., Ho, H. H., Hamel, E. (1989). Tubulin-dependent hydrolysis of Guanosine Triphosphate as a screening test to identify new antitubulin compounds with potential as antimetabolic agents: application to carbamates of aromatic amines. *Cancer Research*, 49, 1344–1348.
  18. Shahzad, S. A., Yar, M., Bajda, M., Jadoon, B., Khan, Z. A., Naqvi, S. A. R., ... Fílipek, S. (2014). Synthesis and biological evaluation of novel oxadiazole derivatives: A new class of thymidine phosphorylase inhibitors as potential anti-tumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22 (3), 1008–1015. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.043>
  19. Kemnitzer, W., Kuemmerle, J., Zhang, H.-Z., Kasibhatla, S., Tseng, B., Drewe, J., Cai, S. X. (2009). Discovery of 3-aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a new series of apoptosis inducers. 2. Identification of more aqueous soluble analogs as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (15), 4410–4415. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.05.052>
  20. El-Garhy, O. H. (2015). An overview of the azoles of interest. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 7 (1), 1–6.
  21. Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., Mitscher, L. A. (1998). Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations). *Pure and Applied Chemistry*, 70, 1129–1143. <https://doi.org/10.1515/iupac.70.0050>
  22. Gao, Q., Yang, L., Zhu, Y. (2010). Pharmacophore Based Drug Design Approach as a Practical Process in Drug Discovery. *Current Computer Aided Drug Design*, 6 (1), 37–49. <https://doi.org/10.2174/157340910790980151>
  23. Mysinger, M. M., Carchia, M., Irwin, J. J., & Shoichet, B. K. (2012). Directory of Useful Decoys, Enhanced (DUD-E): Better Ligands and Decoys for Better Benchmarking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55 (14), 6582–6594. <https://doi.org/10.1021/jm300687e>
  24. Sterling, T., Irwin, J. J. (2015). ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55 (11), 2324–2337. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00559>
  25. Wolber, G., Langer, T. (2005). Ligand Scout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45, 160–169.
  26. Wolber, G., Dornhofer, A. A., & Langer, T. (2006). Efficient overlay of small organic molecules using 3D pharmacophores. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 20(12), 773–788. <https://doi.org/10.1007/s10822-006-9078-7>
  27. Wolber, G., Seidel, T., Bendix, F., Langer, T. (2008). Molecule pharmacophore super positioning and pattern matching in computational drug design. *Drug Discovery Today*, 13, 23–29.
  28. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 46, 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
  29. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), W357–W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>

Надійшла до редакції 14.08.2019 р.