

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.19

Адреса для листування: кафедра загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010

Е-пошта: iradrapak@ukr.net,
kaf_genchemistry@meduniv.lviv.ua

Надійшла до редакції: 10.05. 2024

Прийнята до друку: 10.06.2024

Опублікована: 28.06.2024

ORCID IDs

Ірина Драпак:

<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>

Борис Зіменковський:

<https://orcid.org/0000-0002-8872-6847>

Юлія Матійчук:

<https://orcid.org/0000-0002-4658-1360>

Вікторія Скробала:

<https://orcid.org/0009-0001-1130-2798>

Данило Камінський:

<https://orcid.org/0000-0001-6837-367X>

Маркіян Олійник:

<https://orcid.org/0000-0001-7500-2957>

Василь Матійчук:

<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Ірина Драпак, Борис Зіменковський, Василь Матійчук;

Збирання й аналізування даних: Юлія Матійчук, Вікторія Скробала, Данило Камінський, Маркіян Олійник;

Написання: Ірина Драпак, Юлія Матійчук, Василь Матійчук;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: усі автори.

Дозвіл комісії з питань біоетики: для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: робота виконана за підтримки Міністерства охорони здоров'я України (грант 0124U001313) та Міністерства освіти і науки України (грант 0122U001615).



© Всі автори, 2024

Синтез, аналіз ADME-Tox параметрів і протипухлинна активність *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів

Ірина Драпак¹, Борис Зіменковський¹, Юлія Матійчук¹,
Вікторія Скробала², Данило Камінський¹,
Маркіян Олійник¹, Василь Матійчук³

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та доліковування Львівського територіального медичного об'єднання», Львів, Україна

³Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна

Мета. Синтез, аналіз ADME-Tox параметрів і протипухлинної активності ряду *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів.

Методи. Органічний синтез, ¹H ЯМР-спектроскопія, аналітичний метод, *in silico* аналіз ADME-Tox та *in vitro* дослідження цитотоксичності.

Результати. Синтезовано серію нових *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів зручним синтезним методом. Їхню будову підтверджено за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії та мікроаналізу. Використовуючи інтернет-ресурси SwissADME та рkCSM-фармакокінетика, розраховано ADME-Tox профілі синтезованих сполук і визначено, що речовини перебувають в оптимальних межах біодоступності. Всі сполуки відповідають критеріям лікоподібності за правилами Lipinski, Weber, Egan та Muggе. Також визначено, що для цих речовин прогнозується низька токсичність.

Синтезовані сполуки були протестовані *in vitro* на протипухлинну активність відповідно до Терапевтичної програми розвитку Національного інституту раку (NCI) (www.dtp.nci.nih.gov) щодо 60 ліній раку в концентрації 10 мкМ. Використано лінії пухлинних клітин людини з дев'яти різних типів раку: лейкемії, меланоми, недрібноклітинний рак легенів, епітеліального раку кишківника, ЦНС, яєчників, нирки, передміхурової залози та молочної залози. Результати скринінгу виявили, що ці сполуки у більшості випадків мають невисоку активність. Винятком є лінія раку нирки UO-31, яка виявилася помірно чутливою до всіх синтезованих сполук.

Висновки. Синтезовано серію 2-амінотіазольних гібридів, що містять морфоліновий фрагмент, та досліджено *in silico* профілі ADME-Tox. Профілі ADME-Tox показали хорошу пероральну біодоступність і низьку токсичність. Синтезовані сполуки були *in vitro* протестовані на протиракову активність. Вони продемонстрували помірну антипроліферативну активність.

Ключові слова: органічний синтез, 2-амінотіазол, морфолін, привілейована структура, ADME-Tox, протиракова активність.

Synthesis, analysis ADME-Tox parameters and anti-cancer activity of N-(5-R-benzylthiazole-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides

Iryna Drapak¹, Borys Zimenkovsky¹, Yuliia Matiichuk¹, Viktoriia Skrobala², Danylo Kaminsky¹, Markiiian Oliinyk¹, Vasyl Matiychuk³

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Lviv Territorial Medical Association, Clinical Hospital of Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care Municipal Non-Profit Enterprise, Lviv, Ukraine

³Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, Ukraine

Aim. Study of the synthesis, analysis of ADME-Tox parameters and anti-cancer activity of a series of N-(5-R-benzylthiazole-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides.

Methods. Organic synthesis, 1H NMR spectroscopy, analytical method, in silico ADME-Tox analysis and in vitro cytotoxicity assay.

Results. The series of new N-(5-R-benzylthiazole-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides was synthesized according to a convenient synthetic method. Their structures were confirmed by 1H NMR spectroscopy and microanalyses. Using the internet resources of SwissADME and pkCSM-pharmacokinetics, the ADME-Tox profiles of the synthesized compounds were calculated. It was determined that the substances were within the optimal limits of bioavailability. All compounds meet the criteria of drug similarity according to the rules of Lipinski, Weber, Egan and Mugge. It is also determined that low toxicity is predicted for these substances.

The synthesized compounds were tested in vitro for their antitumor activity according to the Developmental Therapeutic Program of the National Cancer Institute (NCI) (www.dtp.nci.nih.gov) against 60 cancer lines in the concentration of 10 μ M. Human tumor cell lines from nine different cancer types were used: leukemia, melanoma, lung, colon, CNS, ovarian, kidney, prostate and breast cancer. Screening results showed that, in most cases, these compounds are of low activity. An exception is the renal cancer line UO-31, which was moderately sensitive to all synthesized compounds.

Conclusions. A series of 2-aminothiazole hybrids containing morpholine moiety was synthesized and studied in silico ADME-Tox profiles. The ADME-Tox profiles indicated good oral bioavailability and low toxicity. Synthesized compounds were tested in vitro for their anti-cancer activity. They showed moderate antiproliferative activity.

Keywords: Organic synthesis, 2-aminothiazole, morpholine, privileged structure, ADME-Tox, anti-cancer activity.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2024.01.19

For correspondence: Department of General, Bioinorganic, Physicochemical Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska Street, Lviv, 79010

E-mail: iradrapak@ukr.net
kaf_genchemistry@meduniv.lviv.ua

Received: 10 May, 2024

Accepted: 10 Jun, 2024

Published: 28 Jun, 2024

ORCID IDs

Iryna Drapak:

<https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>

Borys Zimenkovsky:

<https://orcid.org/0000-0002-8872-6847>

Yuliia Matiichuk:

<https://orcid.org/0000-0002-4658-1360>

Viktoriia Skrobala:

<https://orcid.org/0009-0001-1130-2798>

Danylo Kaminsky:

<https://orcid.org/0000-0001-6837-367X>

Markiiian Oliinyk:

<https://orcid.org/0000-0001-7500-2957>

Vasyl Matiychuk:

<https://orcid.org/0000-0001-8077-2139>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Iryna Drapak, Borys Zimenkovsky, Vasyl Matiychuk;

Data collection and analysis: Yuliia Matiichuk, Viktoriia Skrobala, Danylo Kaminsky, Markiiian Oliinyk;

Writing: Iryna Drapak, Yuliia Matiichuk, Vasyl Matiychuk;

Review & editing: All authors.

Ethical approval: This study did not require ethical approval.

Funding: This work was supported by the Ministry of Health of Ukraine (Grant 0124U001313) and the Ministry of Education and Science of Ukraine (Grant 0122U001615).



© All authors, 2024

Вступ

Vemis GW та Murcko MA [1] сформулювали концепцію привілейованих каркасів наприкінці минулого століття. Вони проаналізували 5120 структур лікарських засобів, доступних на фармацевтичному ринку, і виділили серед них 1179 топологічних молекулярних каркасів. Як виявилось, 32 з них представляють більше половини ліків. Молекулярний каркас A (Рисунок 1) є одним з найпоширеніших серед лікарських засобів (синім кольором позначено номер відповідно до градації поширеності молекулярних каркасів).

Важливе місце серед цього класу речовин займають сполуки, що містять 2-амінотіазольний фрагмент. Серед них виявлено речовини з протипухлинною, протизапальною, противірусною, антимікробною, нейропротекторною та іншими видами активності [2-5]. Багато таких сполук використовують як лікарські препарати. Це, зокрема, такі відомі препарати: фамотидин, абафунгін, цефдінір, судоксикам.

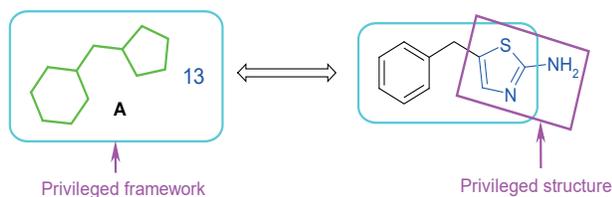


Рисунок 1. 2-Аміно-5-бензилтіазол як привілейована структура

Морфолін є привілейованим фармакофором у медичній хімії. Цей каркас, заміщений відповідно, впливає на різноманітні біологічні активності. Морфолін підвищує ефективність молекули через молекулярну взаємодію з численними молекулярними мішенями та модулює фармакокінетичні властивості. Тому хіміки-фармацевти виявляють науковий інтерес до ефективного синтезу морфолінового циклу та включення цього фрагмента для розробки сполук з різноманітними терапевтичними ефектами [6-10].

Поєднання фармакологічних агентів 2-амінотіазолу та морфоліну призводить до синергічної взаємодії, за якої ефективність однієї сполуки збільшується за рахунок додавання іншої (Рисунок 2). Два фармакофори, кон'юговані через сполучну ланку,

утворюють єдиний хімічний об'єкт. Отриманий «гібрид» може мати переваги над комбінаціями двокомпонентних препаратів, зокрема, підвищену абсорбцію одного компонента препарату за рахунок фізико-хімічних властивостей іншого компонента препарату, покращення окремих фармакокінетичних параметрів, зменшення побічних ефектів [11-13].

Реагенти морфолін і 2-амінотіазол комерційно доступні, універсальні та легкодоступні синтетичні будівельні блоки.

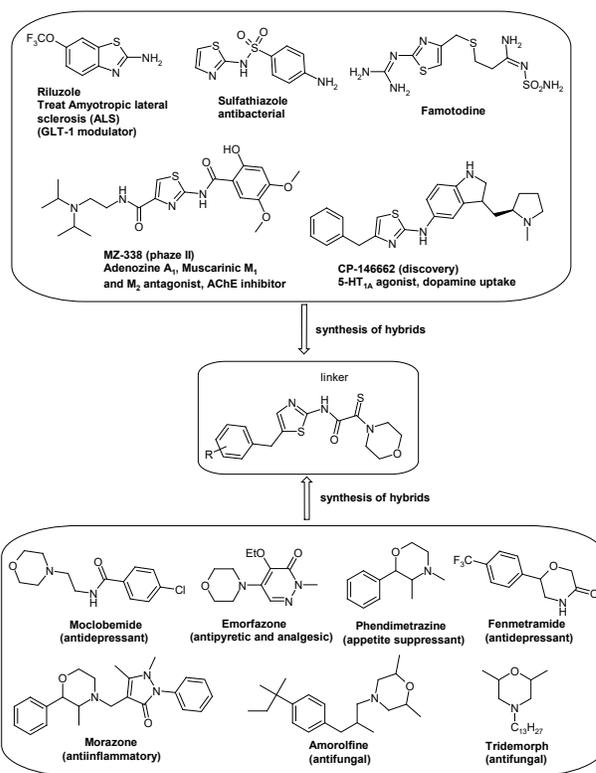


Рисунок 2. Біологічно активні похідні 2-амінотіазолу та морфоліну і підхід до дизайну N-(5-R-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів

Матеріали та методи

Температури плавлення усіх речовин визначали у відкритому капілярі. Спектри ¹H ЯМР синтезованих сполук у розчинах диметилсульфоксиду DMSO_d₆ реєстрували на спектрометрі Varian Mercury VX-400 (Agilent Technologies, США), 400 МГц при 298 К. Хімічні зсуви наведено як δ, м.ч. відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту. Константа спин-спінової взаємодії J виражена в Гц. Експериментальні результати еле-

Introduction

Bemis GW and Murcko MA [1] formulated the concept of privileged frameworks at the end of the last century. They analyzed 5,120 structures of drugs available on the pharmaceutical market and identified 1,179 topological molecular frameworks among them. As it turned out, 32 of them represent more than half of medicines. Molecular framework A (Figure 1) is one of the most widespread medicinal products (the blue color indicates the number according to the gradation of the prevalence of molecular frameworks).

Compounds containing a 2-aminothiazole ring have a special place here. Among them, substances with antitumor, anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial, neuroprotective and other types of activity were found [2-5]. Several such compounds are used as medicinal preparations. These are, in particular, well-known drugs such as famotidine, abafungin, cefdinir, and sudoxicam.

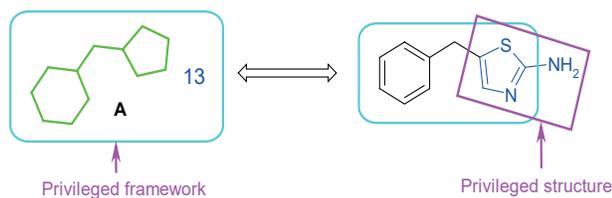


Figure 1. 2-Amino-5-benzylthiazole as privileged structure

Morpholine is a privileged pharmacophore in medicinal chemistry. This scaffold, substituted accordingly, affects a variety of biological activities. Morpholine enhances the molecule's efficacy through molecular interaction with multiple molecular targets and modulates pharmacokinetic properties. Therefore, pharmaceutical chemists have shown scientific interest in synthesizing the morpholine ring efficiently and incorporating this moiety to develop various compounds with diverse therapeutic effects [6-10].

The combination of pharmacological agents 2-aminothiazole and morpholine leads to a synergistic interaction, in which the effectiveness of one compound is increased by the addition of the other (Figure 2). Two pharmacophores, conjugated through a link unit, form a single chemical entity. The obtained "hybrid"

may have advantages over combinations of two-component drugs, in particular, increased absorption of one component of the drug due to the physicochemical properties of the other component of the drug, improvement of individual pharmacokinetic parameters, reduction of side effects [11-13].

The morpholine and 2-aminothiazole reagents are commercially available, versatile, readily accessible synthetic building blocks.

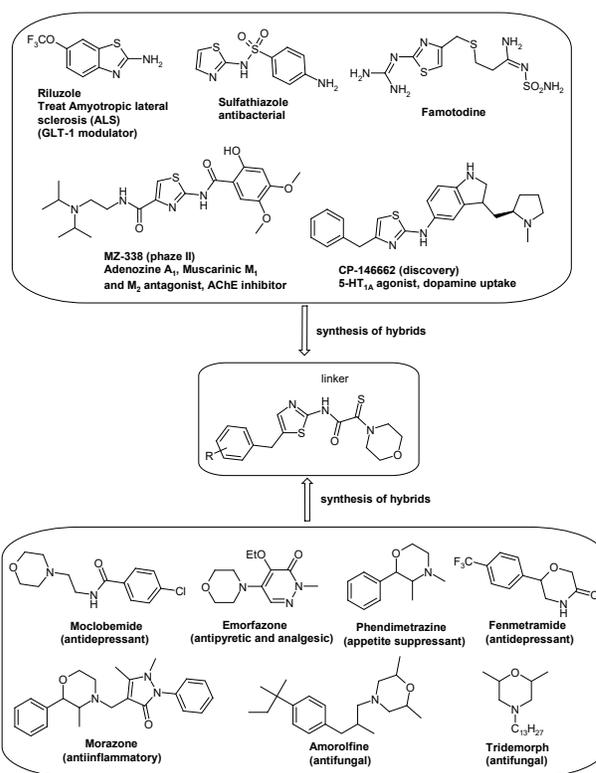


Figure 2. Biologically active derivatives of 2-aminothiazole and morpholine and an approach to the design of *N*-(5-*R*-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides

Materials and Methods of Synthetic Experiments

Melting points of all substances were determined in an open capillary. ¹H NMR spectra of the synthesized compounds in dimethylsulfoxide DMSO_d₆ solutions were recorded on a Varian Mercury VX-400 spectrometer (Agilent Technologies, USA), 400 MHz at 298 K. Chemical shifts are given as δ, ppm relative to tetramethylsilane as an internal standard. The spin-spin interaction constant *J* is expressed in Hz. The experimental results from elemen-

ментного аналізу для відсоткового вмісту Карбону, Гідрогену та Нітрогену перебувають у межах $\pm 0,3\%$ від очікуваних значень.

Загальний метод синтезу морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів 9a-j

Суміш, що містить 0,01 моль (0,32 г) порошку сірки в 10 мл морфоліну, перемішують протягом 5 хвилин. Потім до отриманого вишнево-коричневого розчину поступово додають розчин 0,003 моль хлорацетаміду в 4 мл *N,N*-диметилформаміду. Реакційну суміш перемішують ще 60 хвилин, після чого вливають у 100 мл води і залишають на 24 години. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать і перекристалізують з етанолу.

N-[5-(бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9a**]. Вихід 89%. Т. пл. 188-190°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.61 (с, 1H, NH), 7.50-7.16 (м, 6H, C_6H_4 , тіазол), 4.10 (с, 2H, PhCH_2), 4.08 (д, $J = 4.1$ Гц, 2H, CH_2), 3.73 (д, $J = 4.0$ Гц, 2H, CH_2), 3.64 (с, 2H, CH_2), 3.58 (с, 2H, CH_2). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 55.31; H, 4.93; N, 12.09. Знайдено, %: C, 55.21; H, 4.90; N, 12.00.

N-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9b**. Вихід 94%. Т. пл. 211-213°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.62 (с, 1H, NH), 7.30 (с, 1H, тіазол), 7.15 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.12 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, C_6H_4), 4.11-4.05 (м, 2H, CH_2), 4.04 (с, 2H, ArCH_2), 3.72 (с, 2H, CH_2), 3.64 (с, 2H, CH_2), 3.57 (с, 2H, CH_2), 2.26 (с, 3H, CH_3). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 56.49; H, 5.30; N, 11.62. Знайдено, %: C, 56.39; H, 5.25; N, 11.60.

N-[5-(4-етилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9c**. Вихід 99%. Т. пл. 230-232°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.71-12.53 (ш.с, 1H, NH), 7.31 (с, 1H, тіазол), 7.17 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.14 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, C_6H_4), 4.14-3.99 (м, 4H, CH_2), 3.76-3.70 (м, 2H, CH_2), 3.64 (с, 2H, CH_2), 3.57 (с, 2H, CH_2), 2.56 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2), 1.15 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_3). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 57.57; H, 5.64; N, 11.19. Знайдено, %: C, 57.50; H, 5.65; N, 11.14.

N-[5-(4-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9d**. Вихід

98%. Т. пл. 233-235°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.69-12.55 (ш.с, 1H, NH), 7.34-7.27 (м, 3H, C_6H_4 , тіазол), 7.13 (дд, $J = 7.9, 5.2$ Гц, 2H, C_6H_4), 4.09 (с, 2H, CH_2), 4.07 (с, 2H, CH_2), 3.73 (д, $J = 3.6$ Гц, 2H, CH_2), 3.65 (с, 2H, CH_2), 3.58 (с, 2H, CH_2). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 52.59; H, 4.41; N, 11.50. Знайдено, %: C, 52.24; H, 4.44; N, 11.41.

N-[5-(2-хлорбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9e**. Вихід 95%. Т. пл. 191-193°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.67 (с, 1H, NH), 7.59-7.39 (м, 2H, C_6H_4), 7.37-7.17 (м, 3H, C_6H_4 , тіазол), 4.21 (с, 2H, ArCH_2), 4.14-3.93 (м, 2H, CH_2), 3.72 (с, 2H, CH_2), 3.63 (д, $J = 4.1$ Гц, 2H, CH_2), 3.57 (с, 2H, CH_2). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 50.32; H, 4.22; N, 11.00. Знайдено, %: C, 50.30; H, 4.18; N, 10.95.

N-[5-(4-хлорбензил)тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9g**. Вихід 93%. Т. пл. 238-240°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.65 (с, 1H, NH), 7.36 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.34-7.26 (м, 3H, тіазол, C_6H_4), 4.10 (с, 2H, ArCH_2), 4.07 (с, 2H, CH_2), 3.73 (с, 2H, CH_2), 3.64 (с, 2H, CH_2), 3.58 (с, 2H, CH_2). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 50.32; H, 4.22; N, 11.00. Знайдено, %: C, 50.35; H, 4.26; N, 10.96.

N-[5-(4-бромбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9h**. Вихід 95%. Т. пл. 231-233°C. ^1H NMR, δ , м.ч.: 12.78-12.52 (ш.с, 1H, NH), 7.57-7.46 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, C_6H_4), 7.33 (с, 1H, тіазол), 7.27-7.17 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, C_6H_4), 4.09 (с, 2H, CH_2), 4.08 (с, 2H, CH_2), 3.73 (с, 2H, CH_2), 3.64 (д, $J = 3.2$ Гц, 2H, CH_2), 3.57 (с, 2H, CH_2). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 45.07; H, 3.78; N, 9.86. Знайдено, %: C, 45.01; H, 3.73; N, 9.90.

2-Морфолін-4-іл-2-тіоксо-*N*-[5-(3-трифторбензил)-тіазол-2-іл]-тіоксоацетамід **9i**. Вихід 81%. Т. пл. 187-189°C. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 12.73-12.64 (б.с, 1H, NH), 7.67 (с, 1H, C_6H_4), 7.63-7.54 (ш.с, 3H, C_6H_4), 7.38 (с, 1H, тіазол), 4.23 (с, 2H, ArCH_2), 4.11-4.03 (м, 2H, CH_2), 3.72 (с, 2H, CH_2), 3.64 (с, 2H, CH_2), 3.61-3.53 (м, 2H, CH_2). Аналіт. розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 49.15; H, 3.88; N, 10.11. Знайдено, %: C, 49.20; H, 4.00; N, 10.08.

tal analysis for the Carbon, Hydrogen, and Nitrogen percentages fell within $\pm 0.3\%$ of the expected values.

The general method of synthesis of morpholine-4-yl-2-thioxoacetamides 9a-j

A mixture containing 0.01 mol (0.32 g) of sulfur powder in 10 ml of morpholine is stirred for 5 minutes. Then, a solution of 0.003 mol of chloroacetamide in 4 ml of *N,N*-Dimethylformamide is gradually added to the resulting cherry-brown solution. The reaction mixture is stirred for 60 minutes before being poured into 100 ml of water and allowed to sit for 24 hours. The resulting precipitate is filtered, washed with water, dried, and subjected to recrystallization from ethanol.

N-[5-(5-Benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9a**]. Yield 89%. Mp 188–190°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.61 (s, 1H, NH), 7.50–7.16 (m, 6H, C_6H_4 , thiazole), 4.10 (s, 2H, PhCH_2), 4.08 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.58 (s, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 55.31; H, 4.93; N, 12.09. Found, %: C, 55.21; H, 4.90; N, 12.00.

N-[5-(4-methylbenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9b**. Yield 94%. Mp 211–213°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.62 (s, 1H, NH), 7.30 (s, 1H, thiazole), 7.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.11–4.05 (m, 2H, CH_2), 4.04 (s, 2H, ArCH_2), 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3). Anal. Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 56.49; H, 5.30; N, 11.62. Found, %: C, 56.39; H, 5.25; N, 11.60.

N-[5-(4-ethylbenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9c**. Yield 99%. Mp 230–232°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.71–12.53 (b.s, 1H, NH), 7.31 (s, 1H, thiazole), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.14–3.99 (m, 4H, CH_2), 3.76–3.70 (m, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2), 2.56 (кв, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.15 (т, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3). Anal. Calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 57.57; H, 5.64; N, 11.19. Found, %: C, 57.50; H, 5.65; N, 11.14.

N-[5-(4-fluorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9d**. Yield

98%. Mp 233–235°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.69–12.55 (b.s, 1H, NH), 7.34–7.27 (m, 3H, C_6H_4 , thiazole), 7.13 (дд, $J = 7.9, 5.2$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.09 (s, 2H, CH_2), 4.07 (s, 2H, CH_2), 3.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.65 (s, 2H, CH_2), 3.58 (s, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 52.59; H, 4.41; N, 11.50. Found, %: C, 52.24; H, 4.44; N, 11.41.

N-[5-(2-chlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9e**. Yield 95%. Mp 191–193°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.67 (s, 1H, NH), 7.59–7.39 (m, 2H, C_6H_4), 7.37–7.17 (m, 3H, C_6H_4 , thiazole), 4.21 (s, 2H, ArCH_2), 4.14–3.93 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 50.32; H, 4.22; N, 11.00. Found, %: C, 50.30; H, 4.18; N, 10.95.

N-[5-(4-chlorobenzyl)thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9g**. Yield 93%. Mp 238–240°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.65 (s, 1H, NH), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.34–7.26 (m, 3H, thiazole, C_6H_4), 4.10 (s, 2H, ArCH_2), 4.07 (s, 2H, CH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.58 (s, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 50.32; H, 4.22; N, 11.00. Found, %: C, 50.35; H, 4.26; N, 10.96.

N-[5-(4-bromobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamide **9h**. Yield 95%. Mp 231–233°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.78–12.52 (b.s, 1H, NH), 7.57–7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, C_6H_4), 7.33 (s, 1H, thiazole), 7.27–7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, C_6H_4), 4.09 (s, 2H, CH_2), 4.08 (s, 2H, CH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.57 (s, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 45.07; H, 3.78; N, 9.86. Found, %: C, 45.01; H, 3.73; N, 9.90.

2-Morpholin-4-yl-2-thioxo-*N*-[5-(3-trifluorobenzyl)thiazol-2-yl]-thioxoacetamide **9i**. Yield 81%. Mp 187–189°C. $^1\text{H NMR}$, δ , ppm: 12.73–12.64 (b.s, 1H, NH), 7.67 (s, 1H, C_6H_4), 7.63–7.54 (b.s, 3H, C_6H_4), 7.38 (s, 1H, thiazole), 4.23 (s, 2H, ArCH_2), 4.11–4.03 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.61–3.53 (m, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 49.15; H, 3.88; N, 10.11. Found, %: C, 49.20; H, 4.00; N, 10.08.

N-[5-(2-chloro-5-trifluoromethylbenzyl)thiazol-2-yl]-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacet-

N-[5-(2-хлор-5-трифлуорометилбензил)-тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамід **9j**. Вихід 77%. Т. пл. 207-209°C. ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 12.67 (с, 1H, NH), 7.89 (с, 1H, C₆H₃), 7.71 (д, J = 7.3 Гц, 1H, C₆H₃), 7.66 (д, J = 7.0 Гц, 1H, C₆H₃), 7.36 (с, 1H, тіазол), 4.32 (с, 2H, ArCH₂), 4.08 (с, 2H, CH₂), 3.73 (д, J = 2.5 Гц, 2H, CH₂), 3.64 (с, 2H, CH₂), 3.59 (с, 2H, CH₂). Аналіт. розраховано для C₁₇H₁₅ClF₃N₃O₂S₂, %: С, 45.39; Н, 3.36; N, 9.34. Знайдено, %: С, 45.36; Н, 3.41; N, 9.30.

Результати та обговорення

Ця робота є продовженням наших досліджень, спрямованих на розробку ефективних протипухлинних препаратів з використанням гібридного фармакофорного підходу із залученням морфолінового та 2-амінотіазольного скафолдів (рисунок 2).

Синтез *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів

Розроблено метод синтезу нових тіоксоацетамідів тіазольного ряду. 5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-аміни **5a-j** синтезовано з використанням діазонієвих солей **1a-j** як вихідних реагентів. Діазонієві солі **1a-j** реагують з акролеїном **2**, утворюючи 3-арил-2-хлорпропаналь **3a-j**, які взаємодіють із тиосечовиною з одержанням 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів **5a-j** [14], які при реакції з хлорацетилхлоридом **6** перетворюються в хлорацетаміди **7a-j** [14].

З'ясовано, що хлорацетаміди **7a-j** реагують з сіркою та морфоліном з утворенням морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j**. Для

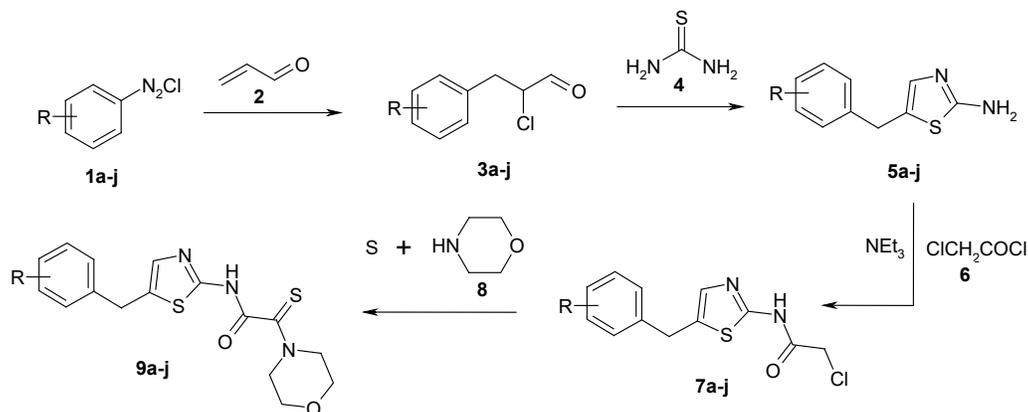
успішного синтезу треба використовувати попередньо отриманий розчин сірки в морфоліні. Для цього зазначені реагенти витримували при перемішуванні протягом 5 хвилин. Цей час необхідний для того, щоб у реакційній суміші утворилася достатня кількість полісульфідів (Рисунок 3).

Отримані тіоксоацетаміди **9a-j** – жовті порошки, розчинні в холодному ДМФА, при нагріванні – в спиртах, оцтовій кислоті та діоксані, нерозчинні в бензолі, гексані та петролейному ефірі.

Спектри ЯМР ¹H 2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j** містять сигнали всіх протонів. У сильному магнітному полі спостерігаємо сигнали аліфатичних протонів CH₂NCH₂ групи морфолінового циклу у вигляді двох синглетів. Це, на нашу думку, пояснюється утрудненим обертанням навколо зв'язку C(S)-N.

Прогнозування ADME-Tox параметрів синтезованих сполук

З метою оцінки перспективності синтезованих сполук як біологічно активних речовин було проведено аналіз ADME-Tox (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) та досліджено властивості лікарських засобів (Таблиця 1). Дескриптори лікоподібності відбирали за правилами Lipinski [15], Ghose [16], Veber [17], Egan [18] та Muegge [19]. Відповідність критеріям до сполуки лідера визначали за методом [20]. Розчинність у воді розраховували згідно з [21].



1a-j, 3a-j, 5a-j, 7a-j, 9a-j: R = H(a), 4-CH₃(b), 4-C₂H₅(c), 4-F(d), 2-Cl(e), 3-Cl(f), 4-Cl(g), 4-Br(h), 3-CF₃(i), 2-Cl-5-CF₃(j)

Рисунок 3. Синтез *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j**

amide 9j. Yield 77%. Mp 207–209°C. ^1H NMR, δ , ppm: 12.67 (s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, C_6H_3), 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.66 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, C_6H_3), 7.36 (s, 1H, thiazole), 4.32 (s, 2H, ArCH_2), 4.08 (s, 2H, CH_2), 3.73 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.64 (s, 2H, CH_2), 3.59 (s, 2H, CH_2). Anal. Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$, %: C, 45.39; H, 3.36; N, 9.34. Found, %: C, 45.36; H, 3.41; N, 9.30.

Results and discussion

This work continues our research aimed at developing effective antitumor drugs using a hybrid pharmacophore approach involving morpholine and 2-aminothiazole scaffolds (Figure 2).

Synthesis of *N*-(5-*R*-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides

We have developed a method for synthesizing new thioacetamides of the thiazole series. 5-*R*-benzyl-1,3-thiazol-2-amines **5a-j** were synthesized using diazonium salts **1a-j** as starting reagents. Diazonium salts **1a-j** react with acrolein **2** to form 3-aryl-2-chloropropanals **3a-j**, which interact with thiourea to form 2-amino-5-*R*-benzyl thiazoles **5a-j** [14], which were transformed into chloroacetamides **7a-j** upon interaction with chloroacetyl chloride **6** [14].

It was established that chloroacetamides **7a-j** react with sulfur and morpholine to form morpholin-4-yl-2-thioacetamides **9a-j**. A previously obtained sulfur solution in morpholine should be used for a successful synthesis. To do this, the specified reagents were kept un-

der stirring for 5 minutes. This time is necessary for a sufficient amount of polysulfides to form in the reaction mixture (Figure 3).

The obtained thioacetamides **9a-j** are yellow powders, soluble in cold DMF when heated in alcohols, acetic acid, and dioxane, and insoluble in benzene, hexane, and petroleum ether.

The ^1H NMR spectra of 2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides **9a-j** contain signals of all protons. In the strong magnetic field, we observe signals of aliphatic protons CH_2NCH_2 of the morpholine cycle group as two singlets. In our opinion, this is explained by the difficult rotation around the C(S)-N bond.

Prediction ADME-Tox parameters of synthesized compounds

To evaluate the prospects of synthesized compounds as biologically active substances, ADME-Tox (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) analysis was performed, and the properties of drugs were examined (Table 1). Drug-likeness descriptors were selected using the Lipinski [15], Ghose [16], Veber [17], Egan [18], and Muegge [19] rules. Leadlikeness was determined by the method [20]. Water solubility was calculated according to [21].

After analyzing the results, it was found that no criteria for these rules were violated for the newly synthesized compounds. They are also predicted to be well absorbed or penetrated, suggesting that they are suitable drug

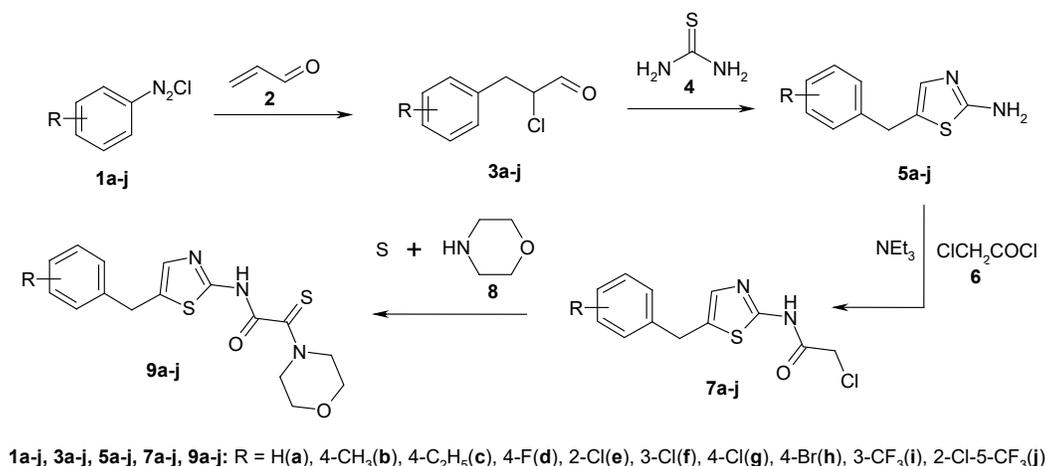


Figure 3. Synthesis of *N*-(5-*R*-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides **9a-j**

Таблиця 1

Лікоподібність, відповідність критеріям до сполуки-лідера та водорозчинність N-(5-R-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів 9a-j [22]

Сполука	Лікоподібність (правила Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge)	Відповідність критеріям до сполуки-лідера	Розчинність у воді (Log S (Ali))
9a	Так	Так	-4.60 Помірно розчинна
9b	Так	Ні; MW>350	-4.97 Помірно розчинна
9c	Так	Ні; MW>350	-5.43 Помірно розчинна
9d	Так	Ні; MW>350	-4.70 Помірно розчинна
9e	Так	Ні; MW>350	-5.25 Помірно розчинна
9f	Так	Ні; MW>350	-5.25 Помірно розчинна
9g	Так	Ні; MW>350	-5.25 Помірно розчинна
9h	Так	Ні; MW>350	-5.31 Помірно розчинна
9i	Так	Ні; MW>350	-5.51 Помірно розчинна
9j	Так	Ні; MW>350, XLOGP3>3.5	-6.16 Погано розчинна

Проаналізувавши результати, виявили, що для новосинтезованих сполук жоден з критеріїв цих правил не був порушений. Також прогнозується, що вони добре поглинаються або проникають, що свідчить про те, що сполуки – придатні кандидати у лікарські засоби. Відсоткове значення абсорбції ABS 90,21% (обчислено за формулою % ABS = $109(0,345 \times \text{TPSA})$) [23].

Також ми проаналізували синтезовані сполуки за допомогою методів Pan Assay Interference Compounds (PAINS) [24] та Brenk [25] на наявність проблемних фрагментів молекул, які мають високу реакційну здатність з будь-яким білком і можуть спричинити хибнопозитивний результат у подальших дослідженнях або погіршити фармакокінетику, мають високу токсичність і хімічну реактивність, а також метаболічно нестабільні. Згідно з концепцією PAINS [24], прояву токсичності не передбачено. Проте існує небезпека через наявність високореактивної тіоамідної групи згідно з концепцією Brenk [25].

Для кожної досліджуваної сполуки та відомих препаратів (гефітінібу та акортатарину А) було побудовано радари біодоступності (рис. 4). Рожева область – оптимальний діа-

пазон для таких властивостей, як ліпофільність (XLOGP3 -0,7 – +5,0), розмір (молекулярна маса 150 – 500 г/моль), полярність (TPSA 20 – 130 Å²), розчинність (log S ≤ 6), насиченість (частка Карбону в sp³-гібридації повинна бути не менше 0,25) і гнучкість (кількість обертальних зв'язків ≤ 9) [26]. Усі сполуки **9a-j** перебувають в оптимальному діапазоні на радарі біодоступності. Щодо оцінки подібності до лікарських засобів, то сполуки мають добрий показник біодоступності, що становить 0,55 [27].

Для прогнозування шлунково-кишкової абсорбції та проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) ми використали модель BOILED-Egg з використанням електронного ресурсу [22] (рисунок 5). Обидва параметри мають вирішальне значення в процесі розробки лікарських засобів. Відповідно до методу візуалізації, запропонованого авторами [28], на графіку BOILED-Egg біла область свідчить про високу ймовірність пасивної абсорбції в шлунково-кишковому тракті, тоді як жовта область – на високу ймовірність проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Синій колір індикатора молекули показує, що сполука активно секретується Р-глікопротеїном (P-gp), позна-

Table 1

Drug-, lead likeness and water solubility of N-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides 9a-j [22]

Compound	Druglikeness (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge rules)	Leadlikeness	Water Solubility (Log S (Ali))
9a	Yes	Yes	-4.60 Moderately soluble
9b	Yes	No; MW>350	-4.97 Moderately soluble
9c	Yes	No; MW>350	-5.43 Moderately soluble
9d	Yes	No; MW>350	-4.70 Moderately soluble
9e	Yes	No; MW>350	-5.25 Moderately soluble
9f	Yes	No; MW>350	-5.25 Moderately soluble
9g	Yes	No; MW>350	-5.25 Moderately soluble
9h	Yes	No; MW>350	-5.31 Moderately soluble
9i	Yes	No; MW>350	-5.51 Moderately soluble
9j	Yes	No; MW>350, XLOGP3>3.5	-6.16 Poorly soluble

candidates. Percentage absorption value ABS 90.21% (calculated by the formula $\% \text{ ABS} = 109(0.345 \times \text{TPSA})$) [23].

We also analyzed the synthesized compounds using the Pan Assay Interference Compounds (PAINS) [24] and Brenk [25] methods for problematic fragments of molecules that have high reactivity with any protein and can cause a false positive result in further studies or worsen pharmacokinetics, having high toxicity and chemical reactivity, as well as metabolically unstable. According to the concept of PAINS [24], the analysis of the manifestation of toxicity is not foreseen. There is a danger at that time due to the presence of a highly reactive thioamide group, according to the Brenk concept [25].

For each tested compound and reference preparates (gefitinib and acortatarin A), bioavailability radars (Figure 4) were created. The pink area represents the optimal range for such properties as lipophilicity (XLOGP3 -0.7 – +5.0), size (molecular weight 150 – 500g/mol), polarity (TPSA 20 – 130Å²), solubility ($\log S \leq 6$), saturation (fraction of carbon in sp³ hybridization should be at least 0.25) and flexibility (rotary bonds ≤ 9) [26]. All compounds **9a-j** are in the optimal range on the

bioavailability radar. Regarding the drug similarity score, our compounds had a good bioavailability score of 0.55 [27].

To predict gastrointestinal absorption and blood-brain barrier (BBB) penetration, we used the BOILED-Egg model using an electronic resource [22] (Figure 5). Both parameters are crucial in the process of drug design. According to the visualization method proposed by the authors [28], in the BOILED-Egg plot, the white area indicates a high probability of passive absorption in the gastrointestinal tract. In contrast, the yellow area represents a high probability of crossing the blood-brain barrier. The blue color of the indicator of the molecule shows that the compound is actively secreted by P-glycoprotein (P-gp), denoted as (PGP+), while the red indicator signifies the non-substrate P-gp (PGP-) [29].

The BOILED-Egg diagram (Figure 5) showed that our compounds **9a-j** are in the graph's white area; therefore, they will be absorbed in the gastrointestinal tract and not penetrate the blood-brain barrier. In addition, all compounds **9a-j** are predicted not to be substrates for P-glycoprotein PGP-, which means that their bioavailability will not be reduced.



Рисунок 4. Радари біодоступності *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j** та препаратів порівняння



Figure 4. Bioavailability radars of *N*-(5-R-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioacetamides **9a-j** and reference preparations

ченим як (PGP+), тоді як червоний індикатор означає несубстратний P-gp (PGP-) [29].

Діаграма BOILED-Egg (рисунок 5) продемонструвала, що наші сполуки **9a-j** є в білій області графіка, а отже, вони будуть всмоктуватися в шлунково-кишковому тракті і не будуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, передбачається, що всі сполуки **9a-j** не є субстратами для P-глікопротеїну PGP-, а це означає, що їх біодоступність не буде знижена.

Прогнозування фармакокінетичних параметрів і токсичності синтезованих сполук методом рkCSM

Абсорбція та розподіл – важливі процеси, які визначають ефективність лікарських засобів. Всмоктування – це процес, за допомогою якого лікарський засіб переміщується з місця введення в системний кровотік. Під час розподілу молекули ліків переміщуються із системного кровообігу до позасудинних ділянок.

За допомогою веб-інструмента рkCSM [30] ми спрогнозували низку параметрів, які мають вирішальний вплив на абсорбцію та розподіл (Таблиця 2).

Для прогнозування проникності поглинання перорально введених лікарських засобів

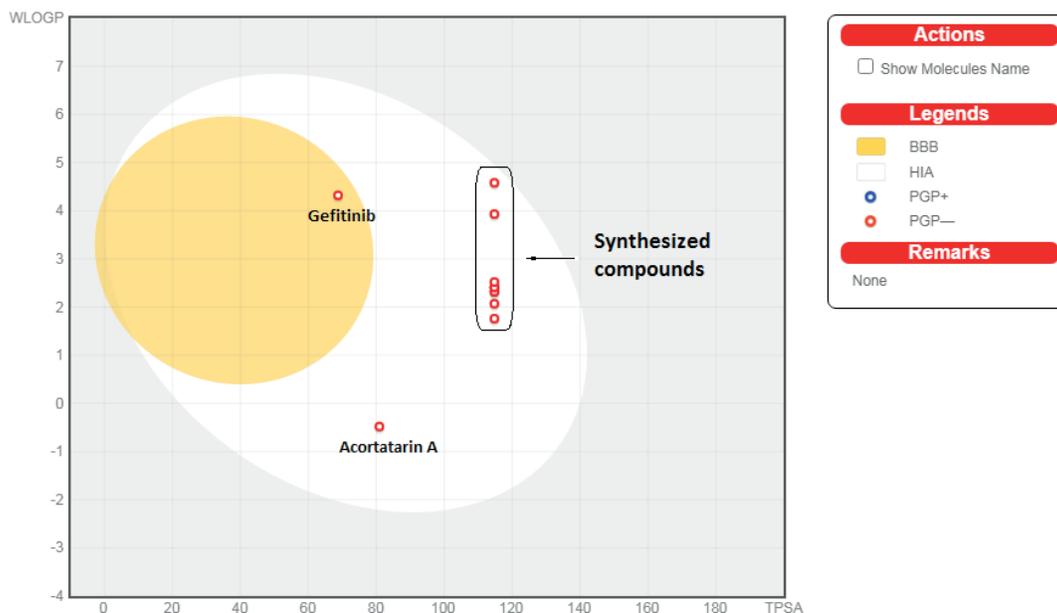


Рисунок 5. Діаграма BOILED-Egg для *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j** та препаратів порівняння

Таблиця 2

Прогнозування поглинання та розподілу синтезованих сполук **9a-j**

Абсорбція та розподіл	Номери протестованих синтезованих сполук									
	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j
Сасо2 проникність (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.311	1.119	1.115	1.117	1.098	1.113	1.117	1.114	1.123	1.125
Проникність крізь шкіру (log Kp) (sm/h)	-3.14	-3.266	-3.222	-3.269	-2.901	-3.248	-3.221	-3.214	-3.167	-3.051
VDss (human) (log L/kg)	-0.295	0.186	0.28	-0.034	0.245	0.187	0.12	0.134	0.044	0.01
Fraction unbound (human) (Fu)	0.155	0.234	0.196	0.251	0.168	0.216	0.217	0.21	0.198	0.161
Гематоенцефалічна проникність (log BB)	0.017	-0.071	-0.129	-0.091	0.002	-0.082	-0.084	-0.085	-0.123	-0.132
ЦНС проникність (log PS)	-2.427	-2.303	-2.342	-2.416	-2.248	-2.274	-2.262	-2.24	-2.228	-2.105

Prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of synthesized compounds using the pkCSM method

Absorption and distribution are important processes that determine the effectiveness of drugs. Absorption is the process by which a drug moves from the administration site into the systemic bloodstream. During distribution, drug molecules move from systemic circulation to extravascular sites.

We predicted a number of parameters that have a decisive influence on absorption and distribution using the pkCSM web tool [30] (Table 2).

For predicting permeability of the absorption of orally administered drugs we used the

Caco-2 monolayer of cells. The value of Caco-2 permeability (log Papp) of the synthesized 2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides **9a-j**, calculated using the pkCSM web tool, ranges from 1.098 to 1.311 cm/s (Table 2). Therefore, all compounds **9a-j** are predicted to have high Caco-2 permeability.

Assessment of skin permeability is important in developing effective drugs for transdermal drug delivery. If the value of log Kp is greater than -2.5 cm/h, then it is considered that the drug almost does not penetrate through the skin. The skin permeability (log Kp) of synthesized 2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides **9a-j** ranges from -3.269 to -2.901 cm/h (Table 2). This implies a good permeability of our compounds through the skin.

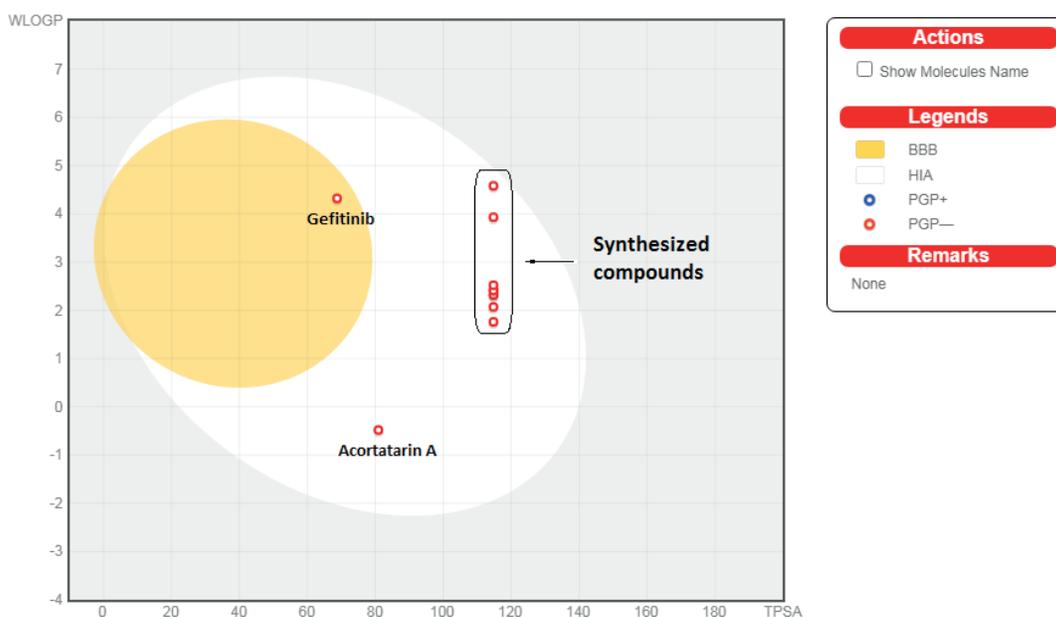


Figure 5. The BOILED-Egg plot of *N*-(5-*R*-benzylthiazol-2-yl)-2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides **9a-j** and reference preparations

Table 2

Prediction of absorption and distribution of synthesized compounds 9a-j

Absorption and distribution	Numbers of tested synthesized compounds									
	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j
Caco2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶ cm/s)	1.311	1.119	1.115	1.117	1.098	1.113	1.117	1.114	1.123	1.125
Skin permeability (log Kp) (sm/h)	-3.14	-3.266	-3.222	-3.269	-2.901	-3.248	-3.221	-3.214	-3.167	-3.051
VDss (human) (log L/kg)	-0.295	0.186	0.28	-0.034	0.245	0.187	0.12	0.134	0.044	0.01
Fraction unbound (human) (Fu)	0.155	0.234	0.196	0.251	0.168	0.216	0.217	0.21	0.198	0.161
BBB permeability (log BB)	0.017	-0.071	-0.129	-0.091	0.002	-0.082	-0.084	-0.085	-0.123	-0.132
CNS permeability (log PS)	-2.427	-2.303	-2.342	-2.416	-2.248	-2.274	-2.262	-2.24	-2.228	-2.105

ми використовували моношар клітин Сасо-2. Значення Сасо-2 проникності ($\log P_{app}$) синтезованих 2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j**, розраховане за допомогою веб-інструмента pkCSM, коливається від 1,098 до 1,311 см/с (Таблиця 2), отже, всі сполуки **9a-j** мають високу Сасо-2 проникність.

Оцінка проникності шкіри має важливе значення при розробці ефективних препаратів для трансдермальної доставки ліків. Якщо значення $\log K_p$ перевищує -2,5 см/год, то вважається, що препарат майже не проникає крізь шкіру. Шкірна проникність ($\log K_p$) синтезованих 2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j** коливається від -3,269 до -2,901 см/год (Таблиця 2). Це свідчить про добру проникність наших сполук крізь шкіру.

Об'єм розподілу (VD) становить величину препарату, яка буде розподілена на однаковому рівні в плазмі крові. За даними Pires et al. $VD_{ss} > 2,81$ л/кг або $\log VD_{ss} > 0,45$ вважається високим, $VD_{ss} < 0,71$ л/кг або $\log VD_{ss} < -0,15$ вважається низьким. Збільшення значення VD_{ss} свідчить про більшу ймовірність розподілу препарату в тканинах, ніж у плазмі. Значення VD_{ss} , \log л/кг синтезованих сполук **9a-j** становить від -0,295 до 0,28 (Таблиця 2), однак для сполуки **9a** ($R = H$) $\log VD_{ss} < -0,15$, тому можна передбачити, що ця сполука **9a** може розподілятися в плазмі крові, а не в тканинах. Тенденція до дифузії в плазму спостерігається і для біоізостеричного похідного **9d** ($R = 4-F$). Всі інші сполуки **9b, c, e-j** розподіляються рівномірно.

Важливим параметром, який треба врахувати при оцінці фармакокінетичних параметрів сполуки, є її здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Це особливо актуально при розробці біологічно активних субстанцій для лікарських засобів, терапевтичний ефект яких очікується в головному мозку. Інтернет-ресурс pkCSM використовує прогностичну модель, яка була побудована на основі бази даних сполук, гематоенцефалічний бар'єр яких був виміряний експериментально. Сполуки можуть легко перетинати ГЕБ, коли $\log BB > 0,3$, а сполуки з $\log BB < -1$ мають погане проникнення в мозок. Значення $\log BB$ синтезованих 2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів **9a-j** коливається від -0,132 до 0,017 (Та-

блиця 2), тому можна припустити, що всі сполуки **9a-j** здатні помірно проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Також за допомогою веб-ресурсу pkCSM було оцінено ймовірність проникнення синтезованих сполук у центральну нервову систему (ЦНС). Якщо значення $\log PS$ більше -2, то сполуки проникають у ЦНС, якщо $\log PS$ менше -3, то вони вважаються нездатними проникати в ЦНС. Значення $\log PS$ для синтезованих сполук **9a-j** становить -2,427 – -2,105 (Таблиця 2), що свідчить про помірне проникнення в ЦНС.

Метаболізм ксенобіотиків – це процес перетворення лікарських засобів в органах і тканинах організму, під час якого змінюється їхня фармакологічна активність. Ця біотрансформація відіграє важливу роль у процесах елімінації лікарських речовин.

Фермент цитохром P450 (CYP450) відіграє важливу роль у метаболізмі лікарських засобів. CYP450, ключовий фермент у процесі детоксикації, активно окислює ксенобіотики, сприяючи їх виведенню з організму. Інгібітори CYP450 можуть суттєво впливати на фармакокінетику цих препаратів, тому треба передбачити, чи може досліджувана сполука бути субстратом CYP450. Основними ізоформами, що метаболізують лікарські засоби, є цитохром P2D6 (CYP2D6) і цитохром P3A4 (CYP3A4). Пригнічення цих ферментів може призвести до накопичення ксенобіотиків, які потребують метаболічної обробки [31]. З допомогою веб-інструменту pkCSM ми оцінили, що синтезовані сполуки **9b, d, f, g** не впливають на ферменти CYP2D6 та CYP3A4 і не інгібують їх (Таблиця 3).

Одним із суттєвих факторів, що призводить до відкриття сполук, протестованих *in vivo*, є незадовільний токсикологічний профіль речовини [32]. Тому прогнозування токсичності органічних сполук *in silico* відіграє важливу роль при розробці лікарських засобів. Результати оцінки потенційної токсичності наведені в Таблиці 4.

Як було виявлено, для всіх сполук **9a-j** не прогнозується токсичність за Еймсом, що означає, що ці ліганди ймовірно будуть немутагенними і у підсумку неканцерогенними.

The volume of distribution (VD) represents the value of the drug that will be distributed at an equal blood plasma level. According to Pires et al. $VD_{ss} > 2.81$ L/kg or $\log VD_{ss} > 0.45$ is considered high, and $VD_{ss} < 0.71$ L/kg or $\log VD_{ss} < -0.15$ is considered low. An increase in the VD_{ss} value indicates a higher probability of drug distribution in tissues rather than in plasma. The value of VD_{ss} , log L/kg of the synthesized compounds **9a-j** is from -0.295 to 0.28 (Table 2). However, for compound **9a** ($R = H$), $\log VD_{ss} < -0.15$, so it can be predicted that compound **9a** can be distributed in blood plasma rather than tissue. The tendency to diffuse into the plasma is also observed for the bioisosteric derivative **9d** ($R = 4-F$). All other compounds **9b, c, e-j** will be distributed evenly.

An important parameter to consider when evaluating the pharmacokinetic parameters of a compound is its ability to penetrate the blood-brain barrier (BBB). This is especially relevant in the development of biologically active substances for drugs, the therapeutic effect of which is expected in the brain. The pkCSM web tool uses a predictive model built using a database of compounds whose logBB was experimentally measured. Compounds can cross the BBB easily when $\log BB > 0.3$, and compounds with $\log BB < -1$ have poor brain penetration. The value of log BB of the synthesized 2-morpholin-4-yl-2-thioxoacetamides **9a-j** ranges from -0.132 to 0.017 (Table 2), so it can be assumed that all compounds **9a-j** are capable of moderately penetrating the blood-brain barrier.

Also, using the pkCSM web tool, the probability of penetration of the synthesized com-

pounds into the central nervous system (CNS) was estimated. If the logPS is greater than -2, then the compounds penetrate the CNS. If the logPS is less than -3, they are considered unable to penetrate the CNS. The value of log PS for the synthesized compounds **9a-j** is -2.427 – -2.105 (Table 2), which suggests a moderate penetration into the CNS.

Metabolism of xenobiotics is the process of transformation of drugs in the organs and tissues of the body, during which their pharmacological activity changes. This biotransformation plays an important role in the process of elimination of pharmaceutical substances.

The enzyme cytochrome P450 (CYP450) plays an important role in drug metabolism. CYP450, a key enzyme in detoxification, actively oxidizes xenobiotics, promoting their elimination from the body. CYP450 inhibitors can significantly affect the pharmacokinetics of these drugs, so it should be predicted whether the test compound can act as a CYP450 substrate. The major drug-metabolizing isoforms include cytochrome P2D6 (CYP2D6) and cytochrome P3A4 (CYP3A4). The inhibition of these enzymes could result in the buildup of xenobiotics, necessitating metabolic processing [31]. The pkCSM web tool allowed us to assess that the synthesized compounds **9b, d, f, and g** do not affect CYP2D6 and CYP3A4 enzymes and do not inhibit them (Table 3).

One of the essential factors leading to the withdrawal of in vivo tested compounds is the unsatisfactory toxicological profile of the substance [32]. Therefore, in silico prediction of the toxicity of organic compounds plays an important role in drug design. The results of potential toxicity are performed in Table 4.

Table 3

Prediction of the metabolism of synthesized compounds 9a-j

Metabolism	Numbers of tested synthesized compounds									
	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j
CYP2D6 substrate	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No
CYP1A2 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
CYP2C19 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2C9 inhibitor	No	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes

Таблиця 3

Прогнозування метаболізму синтезованих сполук 9a-j

Метаболізм	Номери протестованих синтезованих сполук									
	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j
CYP2D6 substrate	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
CYP3A4 substrate	Так	Hi	Так	Hi	Так	Hi	Hi	Так	Так	Hi
CYP1A2 inhibitor	Так	Так	Так	Так	Hi	Так	Так	Hi	Hi	Hi
CYP2C19 inhibitor	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так
CYP2C9 inhibitor	Hi	Так	Так	Hi	Hi	Так	Так	Так	Так	Так
CYP2D6 inhibitor	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
CYP3A4 inhibitor	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Так

Таблиця 4

Прогнозування токсичності синтезованих сполук 9a-j

Токсичність	Номери протестованих синтезованих сполук									
	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j
Ames toxicity	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	-0.159	-0.008	0.002	0.027	-0.092	-0.018	0.01	0	-0.014	0.157
hERG I inhibitor	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
hERG II inhibitor	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Так	Hi
Oral rat acute toxicity (LD ₅₀) log(1/(mol/kg))	2.801	2.411	2.462	2.361	2.569	2.487	2.48	2.484	2.561	2.745
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	1.642	1.333	1.333	1.461	1.533	1.22	1.38	1.363	1.153	1.544
Hepatotoxicity	Так	Так	Так	Так	Hi	Hi	Так	Так	Так	Так
Skin sensitization	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi	Hi
<i>Tetrahymena pyriformis</i> toxicity (log ug/L)	1.286	0.989	1.05	0.897	0.911	0.976	0.98	0.982	0.85	0.761
Minnow toxicity (log mM)	2.207	1.572	1.302	1.687	1.896	1.19	1.354	1.208	1.411	1.74

Також всі проаналізовані сполуки **9a-j** не впливатимуть на сенсibiliзацію шкіри. Припускається, що сполуки **9e, f** є негепатотоксичними, тоді як для решти досліджених речовин можлива гепатотоксичність. Усі сполуки **9a-j** розглядаються як інгібітори HERG II, які можуть спричиняти кардіотоксичність. Значення MRTD для сполук **9a-j** коливається від -0,159 до 0,157 log(мг/кг/добу), тому вони характеризуються помірною переносимістю. Прогнозується, що усі сполуки виявляють значну гостру токсичність для *Tetrahymena pyriformis*, але не токсичні для Minnow. Прогнозоване значенням гострої токсичності при пероральному введенні щурам (LD₅₀) є в діапазоні 2,361 - 2,801 log(1/(моль/кг)). Вищезазначені ризики токсичності варто враховувати при оптимізації зазначеного класу сполук.

Протиракова активність

Біологічна активність тіоксамідів практично не вивчалася (досліджувалася епізодично).

Зокрема, Ramkumar K та інші [33] з'ясували, що сполука A проявляє інгібіторні властивості щодо інтегрази ВІЛ-1, і вказали на важливість тіоксоамідного лінкера у молекулі (Рисунок 6).

Для гетероциклічних аналогів виявлено антимікробну [34-36] та протипухлинну дію [36, 37]. Враховуючи фактичну відсутність інформації щодо біологічної активності тіоксоамідів, ми провели дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук відповідно до Developmental Therapeutic Program Національного інституту раку (NCI, США). Протипухлинний скринінг проводили згідно з протоколом NCI [39-42]. Результати скринінгу клітинних ліній *in vitro* для вивчення їхньої протипухлинної активності наведено в Таблиці 5.

Встановлено, що ці сполуки в більшості випадків мають низьку активність. Винятком є

Table 4

Prediction of the toxicity of synthesized compounds 9a-j

Toxicity	Numbers of tested synthesized compounds									
	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j
Ames toxicity	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Max. tolerated dose (human) (log mg/kg/day)	-0.159	-0.008	0.002	0.027	-0.092	-0.018	0.01	0	-0.014	0.157
hERG I inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
hERG II inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Oral rat acute toxicity (LD ₅₀) log(1/(mol/kg))	2.801	2.411	2.462	2.361	2.569	2.487	2.48	2.484	2.561	2.745
Oral rat chronic toxicity (LOAEL) (log mg/kg_bw/day)	1.642	1.333	1.333	1.461	1.533	1.22	1.38	1.363	1.153	1.544
Hepatotoxicity	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Skin sensitization	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
<i>Tetrahymena pyriformis</i> toxicity (log ug/L)	1.286	0.989	1.05	0.897	0.911	0.976	0.98	0.982	0.85	0.761
Minnow toxicity (log mM)	2.207	1.572	1.302	1.687	1.896	1.19	1.354	1.208	1.411	1.74

As found, no Ames toxicity is predicted for all compounds **9a-j**, which means that these ligands are unlikely to be mutagenic and, consequently, carcinogenic. Also, all analyzed compounds **9a-j** will not affect skin sensitization. It is assumed that compounds **9e** and **f** are non-hepatotoxic, while hepatotoxicity is possible for the rest of the studied substances. All compounds **9a-j** are considered hERG II inhibitors, which may cause cardiotoxicity. The MRTD value for compounds **9a-j** ranges from -0.159 to 0.157 log(mg/kg/day), so they are characterized by moderate tolerability. All compounds are predicted to exhibit significant acute toxicity to *Tetrahymena pyriformis*, but no toxicity to Minnow. According to the predicted value of Oral rat acute toxicity (LD₅₀), which is in the range of 2.361 – 2.801 log(1/(mol/kg)). The above toxicity risks should be considered when optimizing the specified class of compounds.

Anti-cancer activity

The biological activity of thiooxamides was hardly studied (studied sporadically). In par-

ticular, Ramkumar K et al. [33] showed that compound A exhibit HIV-1 Integrase Inhibitors and indicated the importance of the thiooxamide linker in the molecule (Figure 6).

Antimicrobial [34–36] and antitumor effects were observed for heterocyclic analogues [36, 37]. Given the lack of information on the biological activity of thiooxamides, we conducted a study of the antitumor activity of the synthesized compounds per the Developmental Therapeutic Program of the National Cancer Institute (NCI, USA). Anti-cancer screening was performed according to the NCI protocol [39-42]. The results of in vitro cell line screening for the study of their antitumor activity are shown in Table 5.

It was established that, in most cases, these compounds are of low activity. An exception is the kidney cancer line UO-31, which was moderately sensitive to all compounds **9a-j**.

In conclusions: A series of 2-aminothiazole hybrids containing morpholine moiety was

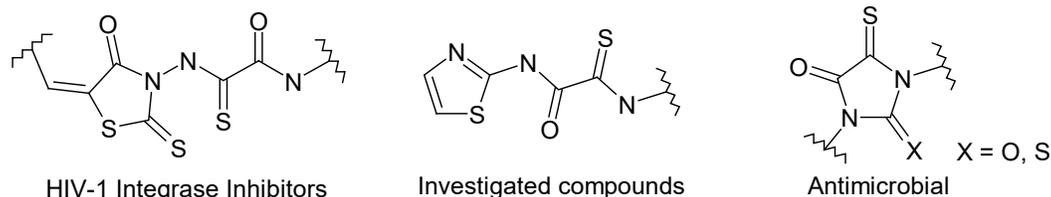


Figure 6. Biological activity of compounds with a thiooxamide fragment

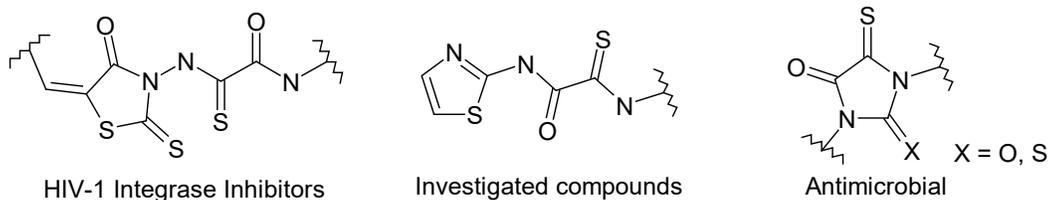


Рисунок 6. Біологічна активність сполук з тіоксамідним фрагментом

Таблиця 5

Цитотоксичність сполук 9a-ж у концентрації 10⁻⁵ М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Мітотична активність 60 ліній, GP %		Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип) GP%
	середня	діапазон	
9a	100.84	78.99 – 115.40	UO-31 (Рак нирки) 78.99
9b	102.04	81.97 – 115.32	UO-31 (Рак нирки) 81.97
9c	102.92	82.41 – 113.23	UO-31 (Рак нирки) 82.41
9d	102.21	76.56 – 115.28	UO-31 (Рак нирки) 76.56
9e	99.72	69.30 – 110.27	CCRF-CEM (Лейкемія) 69.30 CAKI-1 (Рак нирки) 82.07 UO-31 (Рак нирки) 72.21
9f	102.36	77.10 – 122.25	UO-31 (Рак нирки) 77.10
9g	103.91	80.33 – 123.38	UO-31 (Рак нирки) 80.33
9i	100.00	74.53 – 118.71	UACC-62 (Меланома) 74.77 CAKI-1 (Рак нирки) 79.31 UO-31 (Рак нирки) 74.53
9j	90.13	67.14 – 114.39	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 70.37 UACC-62 (Меланома) 72.57 CAKI-1 (Рак нирки) 67.14 UO-31 (Рак нирки) 69.52

лінія раку нирки UO-31, яка виявилася помірно чутливою до всіх сполук **9a-ж**.

У висновках: синтезовано серію 2-амінотіазольних гібридів, що містять морфоліновий фрагмент, та досліджено *in silico* профілі

ADME-Тох. Профілі ADME-Тох продемонстрували хорошу пероральну біодоступність та низьку токсичність. Синтезовані сполуки були протестовані *in vitro* на протиракову активність. Вони виявили помірну антипроліферативну активність.

Список літератури

- Bemis GW, Murcko MA. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks. J Med Chem. 1996;39(15):2887-93. doi: 10.1021/jm9602928
- Wan Y, Long J, Gao H, Tang Z. 2-Aminothiazole: A privileged scaffold for the discovery of anti-cancer agents. Eur J Med Chem. 2021 Jan 15;210:112953. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112953. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33148490
- Das D, Sikdar P, Bairagi M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. Eur J Med Chem. 2016 Feb 15;109:89-98. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.12.022. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26771245
- Annadurai S, Martinez R, Canney DJ, Eidem T, Dunman PM, Abou-Gharbia M. Design and synthesis of 2-aminothiazole based antimicrobials targeting MRSA. Bioorg Med Chem Lett. 2012 Dec 15;22(24):7719-25. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.09.095. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23116888
- Alizadeh SR, Hashemi SM. Development and therapeutic potential of 2-aminothiazole derivatives in anticancer drug discovery. Med Chem Res. 2021;30(4):771-806. doi: 10.1007/s00044-020-02686-2. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33469255; PMCID: PMC7809097
- Arshad F, Khan MF, Akhtar W, Alam MM, Nainwal LM, Kaushik SK, Akhter M, Parvez S, Hasan SM, Shaquiquzzaman M. Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. Eur J Med Chem. 2019 Apr 1;167:324-356. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30776694

Table 5

Cytotoxicity of compounds 9a-j at a concentration of 10⁻⁵ M on 60 cancer cell lines

Compound	Mitotic activity against 60 lines, GP, %		Most sensitive lines (cancer type), GP, %
	Average growth	Range of growth	
9a	100.84	78.99 – 115.40	UO-31 (Renal Cancer) 78.99
9b	102.04	81.97 – 115.32	UO-31 (Renal Cancer) 81.97
9c	102.92	82.41 – 113.23	UO-31 (Renal Cancer) 82.41
9d	102.21	76.56 – 115.28	UO-31 (Renal Cancer) 76.56
9e	99.72	69.30 – 110.27	CCRF-CEM (Leukemia) 69.30 CAKI-1 (Renal Cancer) 82.07 UO-31 (Renal Cancer) 72.21
9f	102.36	77.10 – 122.25	UO-31 (Renal Cancer) 77.10
9g	103.91	80.33 – 123.38	UO-31 (Renal Cancer) 80.33
9i	100.00	74.53 – 118.71	UACC-62 (Melanoma) 74.77 CAKI-1 (Renal Cancer) 79.31 UO-31 (Renal Cancer) 74.53
9j	90.13	67.14 – 114.39	HOP-92 (Non-Small Cell Lung Cancer) 70.37 UACC-62 (Melanoma) 72.57 CAKI-1 (Renal Cancer) 67.14 UO-31 (Renal Cancer) 69.52

synthesized, and in silico ADME-Tox profiles were studied. The ADME-Tox profiles indicated good oral bioavailability and low toxicity. Syn-

thesized compounds were in vitro tested for their anti-cancer activity. They showed moderate antiproliferative activity.

References

1. Bemis GW, Murcko MA. The properties of known drugs. 1. Molecular frameworks. *J Med Chem.* 1996;39(15):2887-93. doi: 10.1021/jm9602928
2. Wan Y, Long J, Gao H, Tang Z. 2-Aminothiazole: A privileged scaffold for the discovery of anti-cancer agents. *Eur J Med Chem.* 2021 Jan 15;210:112953. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112953. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33148490
3. Das D, Sikdar P, Bairagi M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* 2016 Feb 15;109:89-98. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.12.022. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26771245
4. Annadurai S, Martinez R, Canney DJ, Eidem T, Dunman PM, Abou-Gharbia M. Design and synthesis of 2-aminothiazole based antimicrobials targeting MRSA. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012 Dec 15;22(24):7719-25. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.09.095. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23116888
5. Alizadeh SR, Hashemi SM. Development and therapeutic potential of 2-aminothiazole derivatives in anti-cancer drug discovery. *Med Chem Res.* 2021;30(4):771-806. doi: 10.1007/s00044-020-02686-2. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33469255; PMCID: PMC7809097
6. Arshad F, Khan MF, Akhtar W, Alam MM, Nainwal LM, Kaushik SK, Akhter M, Parvez S, Hasan SM, Shaquiquzzaman M. Revealing quinquennial anti-cancer journey of morpholine: A SAR based review. *Eur J Med Chem.* 2019 Apr 1;167:324-356. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30776694
7. Kumari A, Singh RK. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorg Chem.* 2020 Mar;96:103578. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103578. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31978684
8. Drapak I, Zimenkovsky B, Perekhoda L, Yeromina H, Lipakova K, Demchuk I, Rakhimova M. QSAR-analysis of 1-[2-(R-phenylimino)-4-methyl-3-(3-[morpholine-4-yl]propyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethane-1-ones derivatives as potential antioxidants. *Pharmacia.* 2019; 66 (1): 33-40. doi:
9. Lenci E, Calugi L, Trabocchi A. Occurrence of Morpholine in Central Nervous System Drug Discovery. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 3;12(3):378-390. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00729. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33459557; PMCID: PMC7877733
10. Drapak IV, Zimenkovsky BS. Synthesis of new 3-morpholyl-substituted 4-aryl/2-arylimino-2,3-dihydrothiazole derivatives and their anti-inflammatory and analgesic activity. *Chemistry & Chemical Technology.* 2022; 16(4):532-542. doi:

7. Kumari A, Singh RK. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure-activity relationship (SAR). *Bioorg Chem.* 2020 Mar;96:103578. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103578. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31978684
8. Drapak I, Zimenkovsky B, Perekhoda L, Yeromina H, Lipakova K, Demchuk I, Rakhimova M. QSAR-analysis of 1-[2-(R-phenylimino)-4-methyl-3-(3-[morpholine-4-yl]propyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethane-1-ones derivatives as potential antioxidants. *Pharmacia.* 2019; 66 (1): 33-40. doi:
9. Lenci E, Calugi L, Trabocchi A. Occurrence of Morpholine in Central Nervous System Drug Discovery. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 3;12(3):378-390. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00729. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33459557; PMCID: PMC7877733
10. Drapak IV, Zimenkovsky BS. Synthesis of new 3-morpholyl-substituted 4-aryl-2-arylimino-2,3-dihydrothiazole derivatives and their anti-inflammatory and analgesic activity. *Chemistry & Chemical Technology.* 2022; 16(4):532-542. doi:
11. Viradiya D, Mirza S, Shaikh F, Kakadiya R, Rathod A, Jain N, Rawal R, Shah A. Design and Synthesis of 1,4-dihydropyridine Derivatives as Anti-cancer Agent. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017;17(7):1003-1013. doi: 10.2174/1871520616666161206143251. PMID: 27924733
12. Solomon VR, Hu C, Lee H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorg Med Chem.* 2009 Nov 1;17(21):7585-92. doi: 10.1016/j.bmc.2009.08.068. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19804979
13. Solomon VR, Hu C, Lee H. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: a hybrid pharmacophore approach. *Bioorg Med Chem.* 2010 Feb 15;18(4):1563-72. doi: 10.1016/j.bmc.2010.01.001. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20106668
14. Yuri V. Ostapiuk, Mykola D. Obushak, Vasyl S. Matychuk, Marek Naskrent, Andrzej K. Gzella, A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives, *Tetrahedron Letters*, Volume 53, Issue 5, 2012, Pages 543-545, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.093>
15. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 1997;23(1-3):3-25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
16. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem.* 1999;1(1):55-68. doi: 10.1021/cc9800071
17. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002;45(12):2615-23. doi: 10.1021/jm020017n
18. Egan WJ, Merz KM Jr, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J Med Chem.* 2000;43(21):3867-77. doi: 10.1021/jm000292e
19. Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J Med Chem.* 2001;44(12):1841-6. doi: 10.1021/jm015507e
20. Teague SJ, Davis AM, Leeson PD, Oprea T. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1999;38(24):3743-3748. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991216)38:24<3743::AID-ANIE3743>3.0.CO;2-U
21. Ali J, Camilleri P, Brown MB, Hutt AJ, Kirton SB. Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J Chem Inf Model.* 2012 Feb 27;52(2):420-8. doi: 10.1021/ci200387c
22. <http://www.swissadme.ch/index.php>
23. Zhao YH, Abraham MH, Le J, Hersey A, Luscombe CN, Beck G, Sherborne B, Cooper I. Rate-limited steps of human oral absorption and QSAR studies. *Pharm Res.* 2002 Oct;19(10):1446-57. doi: 10.1023/a:1020444330011. PMID: 12425461
24. Baell JB, Holloway GA. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2010;53(7):2719-2740. doi:10.1021/jm901137j
25. Brenk R, Schipani A, James D, Krasowski A, Gilbert IH, Frearson J, Wyatt PG. Lessons Learnt from Assembling Screening Libraries for Drug Discovery for Neglected Diseases. *ChemMedChem.* 2008;3(3):435-444. doi:10.1002/cmdc.200700139
26. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017 Mar 3;7:42717. doi: 10.1038/srep42717. PMID: 28256516; PMCID: PMC5335600
27. Martin YC. A bioavailability score. *J Med Chem.* 2005 May 5;48(9):3164-70. doi: 10.1021/jm0492002. PMID: 15857122
28. Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem.* 2016;11(11):1117-21. doi: 10.1002/cmdc.201600182

11. Viradiya D, Mirza S, Shaikh F, Kakadiya R, Rathod A, Jain N, Rawal R, Shah A. Design and Synthesis of 1,4-dihydropyridine Derivatives as Anti-cancer Agent. *Anti-cancer Agents Med Chem.* 2017;17(7):1003-1013. doi: 10.2174/1871520616666161206143251. PMID: 27924733
12. Solomon VR, Hu C, Lee H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorg Med Chem.* 2009 Nov 1;17(21):7585-92. doi: 10.1016/j.bmc.2009.08.068. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19804979
13. Solomon VR, Hu C, Lee H. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: a hybrid pharmacophore approach. *Bioorg Med Chem.* 2010 Feb 15;18(4):1563-72. doi: 10.1016/j.bmc.2010.01.001. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20106668
14. Yuri V. Ostapiuk, Mykola D. Obushak, Vasyl S. Matyichuk, Marek Naskrent, Andrzej K. Gzella, A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives, *Tetrahedron Letters*, Volume 53, Issue 5, 2012, Pages 543-545, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.093>
15. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 1997;23(1-3):3-25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
16. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem.* 1999;1(1):55-68. doi: 10.1021/cc9800071
17. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002;45(12):2615-23. doi: 10.1021/jm020017n
18. Egan WJ, Merz KM Jr, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J Med Chem.* 2000;43(21):3867-77. doi: 10.1021/jm000292e
19. Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J Med Chem.* 2001;44(12):1841-6. doi: 10.1021/jm015507e
20. Teague SJ, Davis AM, Leeson PD, Oprea T. The Design of Leadlike Combinatorial Libraries. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1999;38(24):3743-3748. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991216)38:24<3743::AID-ANIE3743>3.0.CO;2-U
21. Ali J, Camilleri P, Brown MB, Hutt AJ, Kirton SB. Revisiting the general solubility equation: in silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *J Chem Inf Model.* 2012 Feb 27;52(2):420-8. doi: 10.1021/ci200387c
22. <http://www.swissadme.ch/index.php>
23. Zhao YH, Abraham MH, Le J, Hersey A, Luscombe CN, Beck G, Sherborne B, Cooper I. Rate-limited steps of human oral absorption and QSAR studies. *Pharm Res.* 2002 Oct;19(10):1446-57. doi: 10.1023/a:1020444330011. PMID: 12425461
24. Baell JB, Holloway GA. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2010;53(7):2719-2740. doi:10.1021/jm901137j
25. Brenk R, Schipani A, James D, Krasowski A, Gilbert IH, Frearson J, Wyatt PG. Lessons Learnt from Assembling Screening Libraries for Drug Discovery for Neglected Diseases. *ChemMedChem.* 2008;3(3):435-444. doi:10.1002/cmdc.200700139
26. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017 Mar 3;7:42717. doi: 10.1038/srep42717. PMID: 28256516; PMCID: PMC5335600
27. Martin YC. A bioavailability score. *J Med Chem.* 2005 May 5;48(9):3164-70. doi: 10.1021/jm0492002. PMID: 15857122
28. Daina A, Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem.* 2016;11(11):1117-21. doi: 10.1002/cmdc.201600182
29. Nguyen TT, Duong VA, Maeng HJ. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics.* 2021 Jul 20;13(7):1103. doi: 10.3390/pharmaceutics13071103
30. <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsmprediction>
31. Ghalehshahi HG, Balalaie S, Sohbaty HR, Azizian H, Alavijeh MS. Synthesis, CYP 450 evaluation, and docking simulation of novel 4-aminopyridine and coumarin derivatives. *Arch. Pharm. Weinheim).* 2019; 352: 1800247. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800247>
32. Liebler DC, Guengerich FP. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005 May;4(5):410-20. doi: 10.1038/nrd1720. PMID: 15864270.
33. Ramkumar K, Yarovenko VN, Nikitina AS, Zavarzin IV, Krayushkin MM, Kovalenko LV, Esqueda A, Odde S, Neamati N. Design, synthesis and structure-activity studies of rhodanine derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. *Molecules.* 2010 Jun 1;15(6):3958-92. doi: 10.3390/molecules15063958. PMID: 20657419; PMCID: PMC6264390

29. Nguyen TT, Duong VA, Maeng HJ. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 20;13(7):1103. doi: 10.3390/pharmaceutics13071103
30. <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsim/prediction>
31. Ghalehshahi HG, Balalaie S, Sohbati HR, Azizian H, Alavijeh MS. Synthesis, CYP 450 evaluation, and docking simulation of novel 4-aminopyridine and coumarin derivatives. *Arch. Pharm. Weinheim*. 2019; 352: 1800247. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800247>
32. Liebler DC, Guengerich FP. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 May;4(5):410-20. doi: 10.1038/nrd1720. PMID: 15864270.
33. Ramkumar K, Yarovenko VN, Nikitina AS, Zavarzin IV, Krayushkin MM, Kovalenko LV, Esqueda A, Odde S, Neamati N. Design, synthesis and structure-activity studies of rhodanine derivatives as HIV-1 integrase inhibitors. *Molecules*. 2010 Jun 1;15(6):3958-92. doi: 10.3390/molecules15063958. PMID: 20657419; PMCID: PMC6264390
34. Ammar YA, El-Sharief MA, Ghorab MM, Mohamed YA, Ragab A, Abbas SY. New Imidazolidineiminothione, Imidazolidin-2-one and Imidazoquinoxaline Derivatives: Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities. *Curr Org Synth*. 2016 Jun;13(3):466-475. doi: 10.2174/157017941266615081721755. PMID: 27594815; PMCID: PMC4997951
35. El-Sharief M, Abbas S, Zahran M, Mohamed Y, Ragab A, Ammar Y. New 1,3-diaryl-5-thioxo-imidazolidin-2,4-dione derivatives: synthesis, reactions and evaluation of antibacterial and antifungal activities. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 2016;71(8): 875-881. <https://doi.org/10.1515/znb-2016-0054>
36. El-Sharief AM, Moussa Z. Synthesis, characterization and derivatization of some novel types of mono- and bis-imidazolidineiminothiones and imidazolidineiminothiones with antitumor, antiviral, antibacterial and antifungal activities--part I. *Eur J Med Chem*. 2009 Nov;44(11):4315-34. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.07.019. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19664865
37. Ahmed M. SH. El-Sharief, Abdulkhaliq M. Al-Amri, Shayay Al-Raqa. Halogenated, alkylated and new types of imidazolidine, pyrrolidine, imidazotriazine and thienoimidazole derivatives with biological and antitumor activities. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2006; 27(3): 1–19. doi: 10.1080/17415990600631316
38. www.dtp.nci.nih.gov
39. Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigrow-Wolff A, Gray-Goodrich M, Campbell H, Joseph Mayo, Boyd M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *J Nat Cancer Inst*. 1991; 83(11):757–766. doi: 10.1093/jnci/83.11.757
40. Boyd MR, Paull KD. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res*. 1995;34(2):91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
41. Boyd MR. The NCI in-vitro anticancer drug discovery screen: Concept, implementation and operation, 1985–1995. In *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*. Ed. Teicher B.A. Humana Press: Totowa, NJ, USA. 1997; 23–42p.
42. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:813–823. doi: 10.1038/nrc1951

34. Ammar YA, El-Sharief MA, Ghorab MM, Mohamed YA, Ragab A, Abbas SY. New Imidazolidineiminothione, Imidazolidin-2-one and Imidazoquinoxaline Derivatives: Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities. *Curr Org Synth.* 2016 Jun;13(3):466-475. doi: 10.2174/1570179412666150817221755. PMID: 27594815; PMCID: PMC4997951
35. El-Sharief M, Abbas S, Zahran M, Mohamed Y, Ragab A, Ammar Y. New 1,3-diaryl-5-thioxo-imidazolidin-2,4-dione derivatives: synthesis, reactions and evaluation of antibacterial and antifungal activities. *Zeitschrift für Naturforschung B.* 2016;71(8): 875-881. <https://doi.org/10.1515/znb-2016-0054>
36. El-Sharief AM, Moussa Z. Synthesis, characterization and derivatization of some novel types of mono- and bis-imidazolidineiminothiones and imidazolidineiminothiones with antitumor, antiviral, antibacterial and antifungal activities--part I. *Eur J Med Chem.* 2009 Nov;44(11):4315-34. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.07.019. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19664865
37. Ahmed M. SH. El-Sharief, Abdulkhaliq M. Al-Amri, Shayay Al-Raqa. Halogenated, alkylated and new types of imidazolidine, pyrrolidine, imidazotriazine and thienoimidazole derivatives with biological and antitumor activities. *Journal of Sulfur Chemistry.* 2006; 27(3): 1–19. doi: 10.1080/17415990600631316
38. www.dtp.nci.nih.gov
39. Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Gray-Goodrich M, Campbell H, Joseph Mayo, Boyd M. Feasibility of a High-Flux Anti-cancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *J Nat Cancer Inst.* 1991; 83(11):757–766. doi: 10.1093/jnci/83.11.757
40. Boyd MR, Paull KD. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anti-cancer drug discovery screen. *Drug Dev. Res.* 1995;34(2):91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
41. Boyd MR. The NCI in-vitro anti-cancer drug discovery screen: Concept, implementation and operation, 1985–1995. In *Anti-cancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval.* Ed. Teicher B.A. Humana Press: Totowa, NJ, USA. 1997; 23–42p.
42. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anti-cancer drug screen. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:813–823. doi: 10.1038/nrc1951