

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

## СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИРАКОВОГО ПОТЕНЦІАЛУ 5-АРИЛ-6,6 $\alpha$ -ДИГІДРО-2Н-ПИРАЗОЛО[1,5-с]БЕНЗО[е]-1,3-ОКСАЗИНО-2-СПИРО-4'-ТІАЗОЛІДИН-2'-ОНІВ ТА ЇХ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ

Д.Я.Гаврилюк, Р.Б.Лесик, В.С.Матійчук\*, М.Д.Обушак\*

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: dr\_r\_lesyk@org.lviv.net

\* Львівський національний університет ім. Івана Франка

*Ключові слова:* піразолобензоксазини; тiazолідини; 4-тіазолідинони; спірогетероцикли; протиракова активність

**Встановлено, що 5-(2-гідроксіарил)-3-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоли при взаємодії з 4-тіоксо-2-тіазолідиноном циклізуються з утворенням нової гетероциклічної спіросистеми: 5-арил-6,6 $\alpha$ -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онів, які є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серію ариліденпохідних в умовах реакції Кньюенагеля. Виявлено протираковий потенціал синтезованих сполук, який характеризується неспецифічним антинеопластичним ефектом на лінії клітин лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку, меланоми, раку ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози.**

### **SYNTHESIS AND ANTICANCER POTENTIAL STUDY OF 5-ARYL-6,6 $\alpha$ -DIHYDRO-2H-PYRAZOLO [1,5-c]BENZO[e]-1,3-OXAZINO-2-SPIRO-4'-THIAZOLIDINE-2'-ONES AND THEIR ARYLIDENE DERIVATIVES**

**D.Ya.Havrylyuk, R.B.Lesyk, V.S.Matiychuk, M.D.Obushak**

**The reaction of 5-(2-hydroxyaryl)-3-aryl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles with 4-thioxothiazolidin-2-one has been shown to give 5-aryl-6,6 $\alpha$ -dihydro-2H-pyrazolo[1,5-c]benzo[e]-1,3-oxazino-2-spiro-4'-thiazolidine-2'-ones, which are methylene active heterocycles. A number of arylidene derivatives in the conditions of Knoevenagel reaction has been synthesized. An anticancer potential of the compounds synthesized and their non-specific antineoplastic effect on leukaemia cells lines, non-small-cell lung cancer, epithelial cancer, colon cancer, CNS cancer, melanoma, ovarian cancer, renal cancer, prostate cancer and mammary gland cancer cell lines have been determined.**

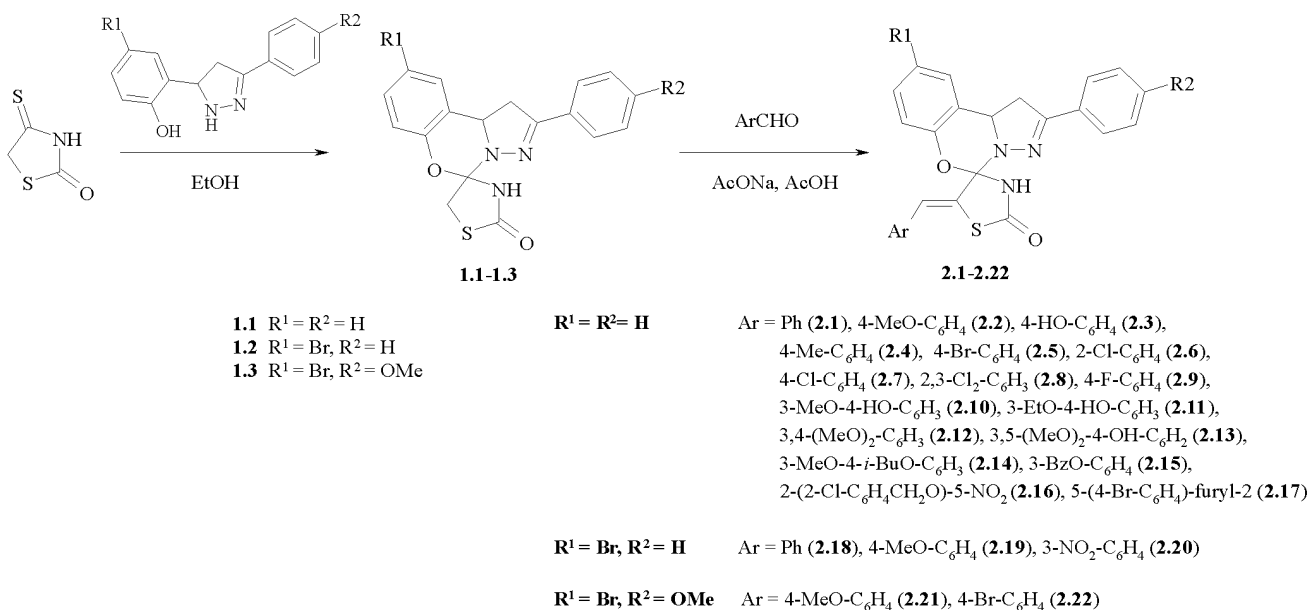
### **СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОГО ПОТЕНЦИАЛА 5-АРИЛ-6,6 $\alpha$ -ДИГИДРО-2Н-ПИРАЗОЛО[1,5-с]БЕНЗО[е]-1,3-ОКСАЗИНО-2-СПИРО-4'-ТІАЗОЛИДИН-2'-ОНОВ И ИХ АРИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ**

**Д.Я.Гаврилюк, Р.Б.Лесык, В.С.Матийчук, Н.Д.Обушак**

**Показано, что 5-(2-гидроксиарил)-3-арил-4,5-дигидро-1Н-піразоли при взаимодействии с 4-тиоксо-2-тіазолідиноном циклизуются с образованием новой гетероциклической системы: 5-арил-6,6 $\alpha$ -дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онов, которые являются метиленактивными гетероциклами, что позволило синтезировать серию ариліденпроизводных в условиях реакции Кневенагеля. Установлен противораковый потенциал соединений, который характеризуется неспецифическим антинеопластическим эффектом на линии лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака, меланомы, рака ЦНС, яичников, почек, простаты и молочной железы.**

Тіазолідиновий каркас є одним з найбільш привабливих структурних фрагментів у сучасній медичній хімії, враховуючи характерний для сполук цього класу високий фармакологічний потенціал на фоні афінитету до різноманітних біомішеней [1, 2]. Як агоністи сімейства PPAR-ре-

цепторів похідні тіазолідину виявляють гіпоглікемічні, антинеопластичні та протизапальні властивості [3]; як інгібітори комплексу COX-2/5-LOX [4] або фосфоліпази A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) [5] — протизапальну дію; як інгібітори UDP-MurNAc/L-Ala-лігази — антимікробний ефект [6], а альдозоредуктази —



Схема

терапевтичний потенціал при ускладненнях діабету (ретинопатії, катаракті, нефропатії) [7-10]. Антинеопластичні властивості тiazолідинів та перспективу їхнього впровадження в онкологічну практику пов'язують з афінитетом до серії протиракових біомішеней, серед яких ензим JSP-1 [11], фактор ракового некрозу TNFα [12], біокомплекс Vcl-X<sub>L</sub>-ВНЗ [13] тощо. Наведений перелік, що репрезентує біологічний потенціал похідних тiazолідину, є далеко не завершеним.

Варто відзначити, що поєднання тiazолідинового каркасу з іншими гетероциклами є оправданим підходом до створення "лікоподібних" молекул з погляду стратегії і логіки сучасної медичної хімії, адже дозволяє досягати нового фармакологічного профілю, потенціювання дії чи зниження токсичності [2]. Такий підхід реалізовано у цій праці, метою якої є синтез та вивчення властивостей гетероциклічних сполук, що поєднують тiazолідиновий цикл з фармакологічно цікавим бензоксазинопіразоліновим фрагментом.

Відомо, що взаємодія 2-гідроксизаміщених азолів з карбонільними сполуками є зручним підходом до формування частково гідрованих азобензоксазинових систем [14, 15]. Зокрема при конденсації 5-(2-гідроксифеніл)-3-арил-1H-піразолінів з карбонільними сполуками одержують 6,6α-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазини [16, 17]. У нашій роботі ми адаптували наведений підхід для тіокарбонільних сполук на прикладі 4-тіоксо-2-тіазолідину (ізороданіну), який характеризується високою реакційноздатним атомом сірки у положенні 4. При вивченні взаємодії ізороданіну з 5-(2-окси-5-R<sup>1</sup>-феніл)-3-(4-R<sup>2</sup>-феніл)-2-піразолінами в етанолі ми встановили, що реакція проходить з утворенням гетероциклічної спіросистеми (сполуки 1.1-1.3), яка поєднує тiazолідиновий

та бензоксазинопіразоліновий цикли. Одержані похідні 1.1-1.3 є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серію ариліденопохідних 2.1-2.22 в умовах реакції Кньюенагеля (середовище — оцтова кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію) (схема).

Структура синтезованих сполук підтверджена методами ПМР- та хроматомас-спектроскопії. У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаємо характерний субспектр бензоксазинопіразолінового циклу з АМХ-системою фрагменту СН<sub>2</sub>СН, кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів, хоча часто сигнал метинового протону (H<sup>X</sup>) погано розділений. Варто відзначити, що сигнал метиліденового протону сполук 2.1-2.22 суттєво зміщений у слабке магнітне поле (9,0 м.ч.), що, правдоподібно, можна пояснити утворенням віртуального п'ятичленного кільця через внутрішньомолекулярний водневий зв'язок цього атома з атомом кисню оксазинового циклу. Крім того, таке розташування сигналу свідчить про Z-конфігурацію [2] синтезованих 5-арил-6,6α-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-ариліден-4'-тіазолідин-2'-онів.

Вивчення протиракової активності сполук проводилось в декілька етапів у Національному Інституті Раку США (NCI, Bethesda, Maryland, USA). На I етапі (табл.) вивчали вплив сполук 2.6, 2.16, 2.17, 2.21 та 2.22 у концентрації 10<sup>-4</sup> М на мітохічну активність лінії MCF7 (рак молочної залози), NCI-H460 (рак легень), SF-268 (рак ЦНС) за стандартною процедурою NCI методом флуоресцентного зафарбовування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурацил та андріаміцин) [18-20]. Серед тестованих сполук найвищу активність виявив 5-феніл-6,6α-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-(2'-хлор-

Протипухлинна активність синтезованих сполук

Сполука	Мітотична активність на 3 лініях раку, %			Результати in vitro скринінгу на 60 лініях раку				
				Середні значення <sup>1</sup>			Найбільш чутливі лінії <sup>2,3</sup> клітин (lgGI <sub>50</sub> / lgTGI)	Кількість "активних" ліній (а/3 <sup>4</sup> , %)
	NCI-H460	MCF7	SF-268	lgGI <sub>50</sub>	lgTGI	lgLC <sub>50</sub>		
1.3	сполука не вивчалась			-4,43	-4,10	-4,01	L: CCRF-CEM (- 5,77/-5,16)	53/57, 93,0%
2.1	сполука не вивчалась			-5,41	-4,90	-4,38	ColC: HCT-115 (- 5,82/-5,53)	54/54, 100%
2.2	сполука не вивчалась			-4,55	-4,18	-4,04	L: SR (-5,08/- 4,39)	54/57, 94,7%
2.6	1	11	13	-5,32	-4,77	-4,40	L: SR (-6,04/-5,37) CNCS: SF- 539 (-6,11/-5,58)	52/53, 98,1%
2.7	сполука не вивчалась			-4,97	-4,57	-4,21	M: LOX IMVI (-5,73/-5,45)	56/56, 100%
2.8	сполука не вивчалась			-4,67	-4,29	-4,08	BC: MCF7 (-5,04/-4,32)	56/56, 100%
2.9	сполука не вивчалась			-4,38	-4,10	-4,02	nscLC: HOP-92 (-5,22/-4,27)	45/56, 80,4%
2.11	сполука не вивчалась			-4,77	-4,41	-4,12	L: SR (-5,78/-4,73)	57/57, 100%
2.12	сполука не вивчалась			-4,50	-4,16	-4,03	M: M14 (-5,46/-4,90)	51/57, 89,5%
2.13	сполука не вивчалась			-5,08	-4,66	-4,26	L: CCRF-CEM (-6,66/-6,33)	53/53, 100%
2.16	113	64	144	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
2.17	101	72	146	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
2.21	107	98	115	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				
2.22	107	93	111	сполука не вивчалась на II етапі досліджень				

<sup>1</sup>Середні значення дозозалежних параметрів на 60 лініях раку;

<sup>2</sup>Лінії, що характеризуються найвищою чутливістю до сполуки із всіх тестованих;

<sup>3</sup>ColC - рак товстої кишки (colon cancer); M - меланома (melanoma); nscLC - недрібноклітинний рак легень (non-small cell lung cancer); RC - рак нирок (renal cancer); CNCS - рак ЦНС (CNS cancer); L - лейкемія (leukemia); BC - рак молочної залози (breast cancer); PC - рак простати (prostate cancer);

<sup>4</sup>Співвідношення активних ліній (lgGI<sub>50</sub><-4,00) до загальної кількості тестованих

феніметиліден)-4'-тіазолідин-2'-он (2.6), на фоні якого тотальна мітотична активність на лініях раку легень, молочної залози та ЦНС становила 1%, 11% та 13% відповідно. Цікаво відзначити, що на підставі претестування можна зробити попередній висновок про вплив характеру ариліденового радикалу на протимітотичну активність, причому його ускладнення призводить до повної втрати активності, яка у деяких випадках переростає у цитостимулюючий ефект (2.16, 2.17, 2.21, 2.22). Одним з пояснень такого явища може бути підвищення молекулярної маси сполук, яке веде до втрати "лікоподібних" властивостей (зменшення ліофільності та розчинності, зростання "жорсткості структури" тощо).

Сполука 2.6 була відібрана для II етапу досліджень (грунтового in vitro скринінгу), на якому, крім того, вивчались ще 9 сполук без попереднього претестування (табл.). Цей етап полягав у тестуванні сполук в мінімум п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні на 53-57 лініях людських ракових клітин, в тому числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOX IMVI,

MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (PC-3, Du-145) та молочної залози (MCF-7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D) [17-19]. У результаті експерименту одержані 3 дозозалежні параметри: GI<sub>50</sub> — концентрація, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії, TGI — концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту, LC<sub>50</sub> — концентрація речовини, що дає 50% зменшення забарвлення сульфородаміну Б після експозиції речовиною відносно початкового стану. Якщо логарифмічні значення параметрів (lgGI<sub>50</sub>, lgTGI та lgLC<sub>50</sub>) становлять менше -4,00, сполуки трактуються як активні. При аналізі результатів грунтового in vitro скринінгу тестовані сполуки, в основному, виявляли помітний цитотоксичний ефект на всі лінії клітин (частка "активних ліній" знаходиться в межах 80,4-100%) без яскравої вираженості специфічності дії на окремі види раку (табл.). У площині взаємозв'язку "структура-активність" для досліджуваних сполук спостерігаємо виразний вплив природи ариліденового фрагменту на антинеопластичну активність, що корелює з нашими попередніми результатами для 5-ариліден-4-тіазолідонів [21, 22] і, правдоподібно, має загальний

характер для такого класу сполук. Найбільш активними у протипухлинному рейтингу спіросистем з тіазолідиновим та бензоксазипіразоліновим фрагментами виявились сполуки 2.1 та 2.6, які вміщують фенільний та 2-хлорфенільний радикали у положенні 5' відповідно. Крім того, 2-хлорфенільний субституент (2.6) забезпечує високий специфічний ефект на клітини лейкемії та раку ЦНС, причому показники IgG150 на окремих лініях становлять менше -6,00. Варто відзначити, що відносну специфічність дії майже всі тестовані сполуки виявляють на клітини лейкемії, причому 3,5-диметокси-4-гідроксибензиліденопохідне 2.13 проявило найвищий із всіх сполук рівень активності (IgG150 -6,66), який випав на лінію лейкемії CCRF-CEM. 4-Хлорфенілметиліденовий радикал (2.7) сприяє появі специфічної цитоксичності до ліній меланоми (IgG150 (LOX IMVI) -5,73), а заміна атома хлору на фтор (2.9) — до недрібноклітинного раку легень (IgG150 (HOP-92) -5,22). У той же час достатньо несподіваним був факт слабшої сумарної активності фторпохідного 2.9 (середнє значення IgG150 -4,36) порівняно з хлорзаміщеним аналогом 2.7 (середнє значення IgG150 -4,97). Відносну специфічність до раку молочної залози, на нашу думку, можна пов'язати з 2,3-дихлорфенілметиліденовим замісником (2.8, IgG150 (MCF7) -5,07).

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-300", "Mercury-400", "Bruker-DRX 500"; розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт — тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри вивчалися на приладі "Agilent 1100". Температури плавлення речовин не виправлені. Ізороданін [23] та 5-(2-гідроксиарил)-3-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоли [24] синтезовані за відомими методами.

**8-R<sup>1</sup>-5-(4-R<sup>2</sup>-Феніл)-6,6-дигідро-2Н-піразоло [1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-он (1.1-1.3).** У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,02 Моль ізороданіну та відповідного 5-(2-гідроксиарил)-3-арил-4,5-дигідро-1Н-піразоліну у 150 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 год, потім охолоджують. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують з бутанолу.

**Сполука 1.1.** Вихід — 67%, Т.пл. — 181-183°C. Знайдено, %: S — 9,23, N — 12,57. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 9,50, N — 12,45. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,35дд, 4,00дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,6 Гц), 4,58д (1Н, CH<sub>2</sub>, J = 18,2 Гц), 4,70д (1Н, CH<sub>2</sub>, J = 18,2 Гц), 5,95дд (1Н, СН); 6,75т, 6,88д, 6,98д, 7,10т (4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,43-7,52м, 7,86д (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,65с (1Н, NH).

**Сполука 1.2.** Вихід — 59%, Т.пл. — 239-241°C. Знайдено, %: S — 7,85, N — 9,88. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 7,70, N — 10,09. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,35дд, 4,00дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,0 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,6 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 4,62д (1Н,

CH<sub>2</sub>, J = 18,4 Гц), 4,88д (1Н, CH<sub>2</sub>, J = 18,4 Гц), 5,75дд (1Н, СН); 6,82д, 7,10д, 7,22д (3Н, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J<sub>9,10</sub> = 8,6 Гц, J<sub>7,9</sub> = 2,4 Гц); 7,46-7,55м, 7,86д (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 10,10с (1Н, NH).

**Сполука 1.3.** Вихід — 71%, Т.пл. — 239-240°C. Знайдено, %: S — 7,02, N — 9,29. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S — 7,18, N — 9,41. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,22дд, 3,94дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,3 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,8 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,8 Гц), 3,84с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 4,60д (1Н, CH<sub>2</sub>, J = 18,0 Гц), 4,80д (1Н, CH<sub>2</sub>, J = 18,0 Гц), 5,73дд (1Н, СН); 6,82д, 7,04д, 7,21дд (3Н, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J<sub>9,10</sub> = 8,8 Гц, J<sub>7,9</sub> = 2,4 Гц); 7,00д, 7,77д (4Н, 4-ОСН<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,4 Гц), 10,09с (1Н, NH).

**8-R<sup>1</sup>-5-(4-R<sup>2</sup>-Феніл)-6,6α-дигідро-2Н-піразоло [1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-ариліден-4'-тіазолідин-2'-он (2.1-2.17).** У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,01 Моль сполуки 1.1-1.3, 0,004 Моль відповідного альдегіду, 0,003 Моль безводного ацетату натрію та 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження. Перекристалізують із суміші ДМФА-АсОН (1:2) або ДМФА-ЕтОН (1:2).

**Сполука 2.1.** Вихід — 63%, Т.пл. — 204-206°C. Знайдено, %: S — 7,68, N — 10,19. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 7,54, N — 9,88. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,94дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,2 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,4 Гц, J<sub>MX</sub> = 11,0 Гц), 6,13дд (1Н, СН); 6,70т, 6,85-6,95м, 7,07т, 7,40д, 7,46-7,54м, 7,65д, 7,86д (14Н, аром.); 9,20с (1Н, СН), 9,80с (1Н, NH). Мас-спектр: m/z 426 (96%, M<sup>+</sup>).

**Сполука 2.2.** Вихід — 72%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: S — 7,22, N — 9,08. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S — 7,04, N — 9,22. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,92дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,2 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,6 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,6 Гц), 3,88с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 6,11дд (1Н, СН); 6,72т, 6,88д, 6,93д, 7,08т (4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,04д, 7,62д (4Н, 4-ОСН<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,6 Гц); 7,43-7,53м, 7,88д (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,08с (1Н, СН), 9,60с (1Н, NH). Мас-спектр: m/z 455 (40%, M<sup>+</sup>).

**Сполука 2.3.** Вихід — 64%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: S — 7,09, N — 9,71. C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S — 7,26, N — 9,52. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,99дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,3 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,8 Гц, J<sub>MX</sub> = 11,4 Гц), 6,00дд (1Н, СН); 6,74т, 6,86д, 6,93д, 7,08т (4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6,98д, 7,60д (4Н, 4-ОН-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,8 Гц); 7,50-7,60м, 7,92д (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,07с (1Н, СН), 9,82с (1Н, ОН), 10,27с (1Н, NH).

**Сполука 2.4.** Вихід — 69%, Т.пл. — 242-244°C. Знайдено, %: S — 7,44, N — 9,41. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 7,29, N — 9,56. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2,43с (3Н, СН<sub>3</sub>), 3,32дд, 3,96дд (2Н, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,0 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,2 Гц, J<sub>MX</sub> = 12,0 Гц), 6,04дд (1Н, СН); 6,72т, 6,88д, 6,92д, 7,09т (4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,36д, 7,58д (4Н, 4-СН<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,6 Гц); 7,50-7,56м, 7,91д (5Н, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,09с (1Н, СН), 9,79с (1Н, NH).

**Сполука 2.5.** Вихід — 52%, Т.пл. — 212-215°C. Знайдено, %: S — 6,25, N — 8,56. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.

Вирахувано, % S — 6,36, N — 8,33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,98дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,2 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,2 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,6 Гц), 6,07дд (1H, CH); 6,72т, 6,88д, 6,94д, 7,11т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,62д, 7,68д (4H, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,8 Гц); 7,48-7,56м, 7,91д (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,06с (1H, CH), 9,79с (1H, NH).

**Сполука 2.6.** Вихід — 57%, Т.пл. — 238-239°C. Знайдено, %: S — 7,12, N — 8,97. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 6,97, N — 9,14. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,99дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,0 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,6 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,8 Гц), 6,05дд (1H, CH); 6,73т, 6,86д, 6,94д, 7,09т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,45-7,55м, 7,60д, 7,81д, 7,95д (9H, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,44с (1H, CH), 9,80с (1H, NH).

**Сполука 2.7.** Вихід — 64%, Т.пл. — 225-227°C. Знайдено, %: S — 7,18, N — 9,32. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 6,97, N — 9,14. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,96дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 6,10дд (1H, CH); 6,74т, 6,86д, 6,94д, 7,08т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,48д, 7,65д (4H, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 9,0 Гц); 7,45-7,55м, 7,88д (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,10с (1H, CH), 9,80с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 460 (94%, M<sup>+</sup>).

**Сполука 2.8.** Вихід — 68%, Т.пл. — 180-182°C. Знайдено, %: S — 6,63, N — 8,73. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 6,49, N — 8,50. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,98дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 6,25дд (1H, CH); 6,72т, 6,86д, 6,94д, 7,08т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,20-7,28м, 7,74д (3H, 2,3-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,45-7,55м, 7,86д (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,35с (1H, CH), 9,75с (1H, NH).

**Сполука 2.9.** Вихід — 68%, Т.пл. >250°C. Знайдено, %: C — 67,48, H — 4,01, N — 9,64, S — 7,08. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % C — 67,71, H — 4,09, N — 9,47, S — 7,23.

**Сполука 2.10.** Вихід — 57%, Т.пл. — 282-283°C. Знайдено, %: S — 6,94, N — 9,13. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, % S — 6,80, N — 8,91. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,22дд, 3,92дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 3,90с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6,10дд (1H, CH); 6,70т, 6,84д, 6,94д, 7,07т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,90д, 7,12д, 7,20с (3H, 3-CH<sub>3</sub>O-4-NO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,46-7,55м, 7,88д (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,02с (1H, CH), 9,35с (1H, OH), 9,65с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 472 (90%, M<sup>+</sup>).

**Сполука 2.11.** Вихід — 62%, Т.пл. — 248-250°C. Знайдено, %: C — 66,51, H — 4,65, N — 8,52, S — 6,78. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, % C — 66,79, H — 4,77, N — 8,65, S — 6,60.

**Сполука 2.12.** Вихід — 65%, Т.пл. — 270-271°C. Знайдено, %: C — 66,88, H — 4,70, N — 8,63, S — 6,71. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, % C — 66,79, H — 4,77, N — 8,65, S — 6,60.

**Сполука 2.13.** Вихід — 59%, Т.пл. >260°C. Знайдено, %: C — 64,32, H — 4,65, N — 8,54, S — 6,28. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вирахувано, % C — 64,66, H — 4,62, N — 8,38, S — 6,39.

**Сполука 2.14.** Вихід — 54%, Т.пл. — 268-269°C. Знайдено, %: S — 5,91, N — 7,82. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, % S — 6,08, N — 7,96. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 1,05д, 2,50м, 3,80д (7H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>),

3,28дд, 3,92дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 3,89с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6,12дд (1H, CH); 6,70т, 6,84д, 6,95д, 7,06т (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6,90д, 7,16д, 7,20с (3H, 3-CH<sub>3</sub>O-4-i-BuO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,46-7,55м, 7,86д (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,04с (1H, CH), 9,58с (1H, NH). Мас-спектр: m/z 528 (91%, M<sup>+</sup>).

**Сполука 2.15.** Вихід — 52%, Т.пл. — 180-182°C. Знайдено, %: S — 6,21, N — 8,11. C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S — 6,03, N — 7,90. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,94дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 5,15с (2H, OCH<sub>2</sub>), 6,12дд (1H, CH); 6,71т, 6,86д, 6,92д, 7,02д, 7,08т, 7,20-7,55м, 7,86д (18H, аром.); 9,02с (1H, CH), 9,65с (1H, NH). Хромато-мас-спектр: m/z 532 (94,53%, M<sup>+</sup>).

**Сполука 2.16.** Вихід — 63%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: C — 62,63, H — 3,69, N — 8,92, S — 5,39. C<sub>32</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вирахувано, % C — 62,90, H — 3,79, N — 9,17, S — 5,25.

**Сполука 2.17.** Вихід — 67%, Т.пл. >240°C. Знайдено, %: C — 61,02, H — 3,44, N — 7,49, S — 5,80. C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % C — 61,06, H — 3,53, N — 7,37, S — 5,62.

**Сполука 2.18.** Вихід — 62%, Т.пл. — 247-248°C. Знайдено, %: S — 6,54, N — 8,21. C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, % S — 6,36, N — 8,33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,30дд, 3,95дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,1 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,8 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,4 Гц), 6,05дд (1H, CH); 6,84д, 7,06с, 7,20д (3H, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,43т, 7,48-5,55м, 7,66д, 7,88д (10H, 2°-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,10с (1H, CH), 9,90с (1H, NH).

**Сполука 2.19.** Вихід — 68%, Т.пл. >250°C. Знайдено, %: S — 6,06, N — 7,71. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S — 6,00, N — 7,86. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,95дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,0 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,0 Гц, J<sub>MX</sub> = 11,0 Гц), 3,90с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6,05дд (1H, CH), 6,84д, 7,05с, 7,18д (3H, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7,05д, 7,64д (4H, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,8 Гц), 7,04д, 7,62д (4H, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J = 8,6 Гц), 7,50-7,55м, 7,90д (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9,08с (1H, CH), 9,90с (1H, NH).

**Сполука 2.20.** Вихід — 66%, Т.пл. >250°C. Знайдено, %: S — 5,97, N — 10,03. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, % S — 5,84, N — 10,20. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,39дд, 4,01дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,3 Гц, J<sub>AX</sub> = 4,2 Гц, J<sub>MX</sub> = 10,8 Гц), 6,02дд (1H, CH); 6,84д, 7,20с, 7,32д (3H, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,50-7,63м, 7,96-8,03м, 8,45д (9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9,16с (1H, CH), 10,30с (1H, NH).

**Сполука 2.21.** Вихід — 69%, Т.пл. — 231-233°C. Знайдено, %: S — 5,82, N — 7,58. C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, % S — 5,68, N — 7,44. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,28дд, 3,95дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,0 Гц, J<sub>AX</sub> = 3,8 Гц, J<sub>MX</sub> = 11,2 Гц), 3,86с, 3,87с (6H, 2CH<sub>3</sub>O), 5,98дд (1H, CH); 6,30д, 6,99с, 7,20д (3H, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,05д, 7,12д, 7,60д, 7,86д (8H, 2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4); 9,10с (1H, CH), 10,13с (1H, NH).

**Сполука 2.22.** Вихід — 60%, Т.пл. — 232-235°C. Знайдено, %: S — 5,45, N — 6,62. C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S — 5,23, N — 6,85. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3,26дд, 3,92дд (2H, CH<sub>2</sub>CH, J<sub>AM</sub> = 18,4 Гц,

$J_{\text{AX}} = 3,8$  Гц,  $J_{\text{MX}} = 11,4$  Гц), 3,86с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5,98дд (1H, CH); 6,83д, 7,02с, 7,21д (3H, 8-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7,05д, 7,86д (4H, 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J= 8,8 Гц); 7,62д, 7,69д (4H, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J= 8,8 Гц), 9,07с (1H, CH), 10,11с (1H, NH).

#### Висновки

1. Встановлено, що 5-(2-гідроксіарил)-3-арил-4,5-дигідро-1H-піразоли при взаємодії з 4-тіоксо-2-тіазолідиноном циклізуються з утворенням нової гетероциклічної спіросистеми: 5-арил-6,6α-ди-

гідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онів, які є метиленактивними гетероциклами, що дозволило одержати серію ариліденопохідних в умовах реакції Кньюенагеля.

2. Виявлено протираковий потенціал синтезованих сполук, характерний неспецифічним антинеопластичним ефектом на лінії клітин лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку, меланоми, раку ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози.

#### Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Curr. Org. Chem.* — 2004. — Vol. 8, №16. — P. 1547-1578.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 106 с.
3. Murphy G.J., Holder J.C. // *Trends in Pharmacological Sciences.* — 2000. — Vol. 21. — P. 469-474.
4. Charlier C., Mishaux C. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 38. — P. 645-659.
5. Kaoru Seno, Takayuki Okuno, Koishi Nishi et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №6. — P. 1040-1044.
6. Mui Mui Sim, Siew Bee Ng, Buss A.D. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2002. — №12. — P. 679-699.
7. Kador P.F., Kinoshita J.H., Sharpless N.E. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №7. — P. 841-849.
8. Lee Y.S., Zhou Chen, Kador P.F. // *Bioorg. Med. Chem.* — 1998. — №6. — P. 1811-1819.
9. Fresneau P., Cussac M., Morand J.-M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 41. — P. 4706-4715.
10. Bruno G., Constantino L., Curinga L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — №10. — P. 1077-1084.
11. Neil S. Cutshall, Christine O'Day, Marina Prerzhdo // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — №15. — P. 3374-3379.
12. Capter P.H., Scherle P.A., Muchelbauer J.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 11879-11884.
13. Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M. et al. // *Nature Cell Biology.* — 2001. — №3. — P. 173-182.
14. Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Оксеніч І.А., Іксанова С.В. // *ХГС.* — 1991. — №8. — С. 1131-1136.
15. Jurd L. // *Tetrahedron.* — 1975. — Vol. 31, №23. — P. 2884-2888.
16. Десенко С.М., Гетманский Н.В., Черненко В.Н. и др. // *ХГС.* — 1999. — №6. — С. 805-810.
17. Десенко С.М., Черненко В.Н., Орлов В.Д., Мусатов В.И. // *Вестник Харьк. нац. у-та. Химия.* — 2000. — №495, Вып. 6 (29). — С. 46-49.
18. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Research.* — 1988. — №48. — С. 589-601.
19. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner V.A. // *Seminars in Oncology.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.
20. Boyd M.R., Paull K.D. // *Drug Development Res.* — 1995. — №34. — P. 91-109.
21. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Львів, 2005. — С. 39-77.
22. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Піняжко О.Р. та ін. // *Ліки.* — 2004. — №3-4. — С. 52-62.
23. Гришук А.П., Комарица И.Д., Баранов С.Н. // *ХГС.* — 1966. — №5. — С. 706-709.
24. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. — Х.: Фолио, 1998. — 148 с.

Надійшла до редакції 28.04.2006 р.

Автори статті висловлюють щирю подяку д-ру В.Л.Нарайанану (Dr. V.L.Narayanan, Drug Synt hesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене in vitro тестування протирак ової активності синтезованих сполук.