

УДК 547.791

## СИНТЕЗ І ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 2-АРИЛ-5-ПРИДИЛ-1,10b-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[1,5-с][1,3]БЕНЗОКСАЗИНІВ

Л. Мандзюк<sup>1,2\*</sup>, В. Матійчук<sup>1</sup>, Є. Біла<sup>1</sup>, М. Обушак<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна;

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет,  
вул. Галицька, 2, 76018 Івано-Франківськ, Україна  
e-mail: lidamandzyuk@gmail.com

Запропоновано спосіб одержання 5-піридил-заміщених 1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазинів. Виявлено, що отримані сполуки відповідають критеріям Ліпінського і Вебера. Досліджено протипухлинну дію синтезованих сполук і з'ясовано, що вони проявили помірну активність щодо окремих ліній ракових клітин зі значенням MeanGP 79,69–95,18 %. Найчутливішими до отриманих сполук є лінії раку нирок UO-31 і САКІ-1. Високу активність простежували також щодо лінії IGROV1 раку яєчників.

*Ключові слова:* піразоло[1,5-с][1,3]оксазини, піридинкарбальдегід, піразоліни, оксазини, халкони, саліциловий альдегід, протипухлинна активність.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.235>

### 1. Вступ

Онкологічні захворювання є однією з найнебезпечніших медико-біологічних та соціальних проблем сьогодення і причиною до 8 % усіх випадків смерті та поступаються за цим показником лише серцево-судинним захворюванням. Хоча наявні протипухлинні засоби успішно застосовують у хіміотерапії злоякісних новоутворень, проте багато видів раку є невиліковними. Незважаючи на бурхливий розвиток сучасної органічної, фармацевтичної та медичної хімії, ефективність протипухлинних препаратів залишається низькою. Значною мірою це обумовлено неспецифічністю їхньої дії, резистентністю пухлин, недостатньою вивченістю механізмів патогенезу хвороби. Крім того, лікування важких хвороб є дороговартісним, наприклад, лікування раку III ступеня коштує 25–30 тис. доларів, а онкогематологія – 50 тис. доларів. Проте навіть за умов повного фінансування ефективність лікування не перевищує 50 %. Тому пошук ефективних та доступних хіміотерапевтичних агентів є актуальним завданням сьогодення.

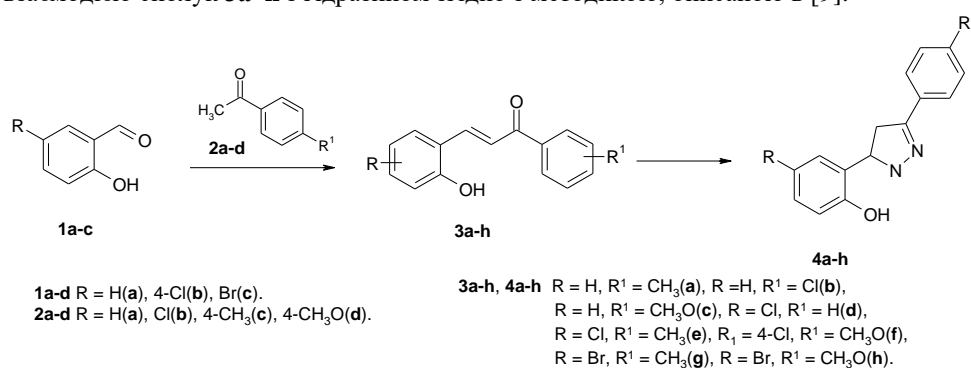
Мета нашої праці – синтез 5-піридин-4(3)-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазинів та дослідження їхньої протипухлинної активності. Варто зазначити, що 1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазини є маловивченим класом сполук. Практично єдиний прийнятний препаративний метод синтезу цих гетероциклів полягає у взаємодії 2-(3-арил-4,5-дигідро-1H-піразол-5-іл)фенолів з

карбонільними сполуками. У цій реакції досліджено деякі ароматичні альдегіди і кетони [1–6], а також ізатин [7]. Біологічну активність 1,10b-дігідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазинів також вивчено мало. Повідомляли про антимікробні [7] і моллюсцидні [8] властивості таких сполук, а також показано, що вони є ефективними антагоністами 5-HT<sub>2B</sub> серотонінових рецепторів [4].

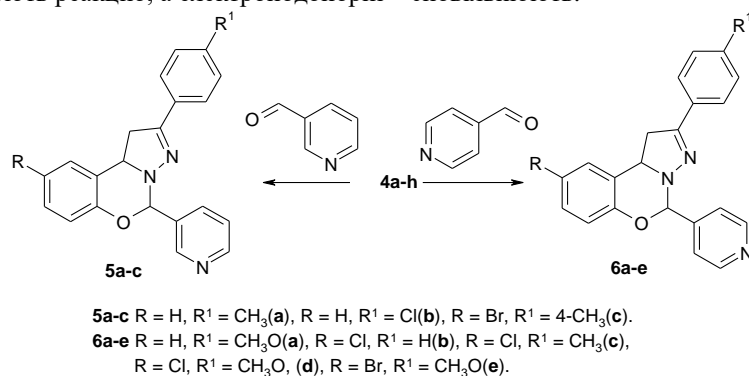
## 2. Результати та обговорення

### Синтез

[1,5'-Піразоло[1,5-с][1,3]бензооксазини **5a–c** і **6a–e** отримували із піридин-3- і піридин-4-карбальдегідів, заміщених саліцилових альдегідів та ацетофенонів. На першій стадії синтезували 2-гідроксизаміщені халкони **3a–h** взаємодією саліцилових альдегідів **1a–c** з відповідними ацетофенонами **2a–d** за наявності луку як каталізатора. Ключові реагенти у цій схемі – піразоліни **4a–h** – отримували взаємодією сполук **3a–h** з гідрaziном згідно з методикою, описаною в [9].



Ми дослідили взаємодію піразолінів **4a–h** з піридин-3- та піридин-4-карбальдегідами й одержали сполуки **5** і **6**. З'ясовано, що найкраще реакцію проводити в етиловому спирті, а швидкість реакції залежить від електронних ефектів замісників у бензенових циклах. Електроноакцепторні замісники R та R<sup>1</sup> прискорюють реакцію, а електронодонорні – сповільнюють.



Отримані [1,5'-піразоло[1,5-с][1,3]бензооксазини **5a–c** і **6a–e** – білі чи злегка забарвлені речовини, добре розчинні в ДМФА та ДМСО, нерозчинні у неполярних розчинниках та воді. Їхню будову підтверджують дані ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії.

***In silico* оцінка лікоподібності синтезованих сполук**

На першому етапі цього дослідження ми прогнозували біодоступність синтезованих сполук із використанням правил Ліпінського та Вебера. Згідно з “правилом п’яти” Ліпінського [10], біодоступними є сполуки, які відповідають таким критеріям:

- 1)  $\log P < 5$ ;
- 2) молекулярна маса  $< 500$ ;
- 3) кількість акцепторів водневого зв’язку  $< 10$ ;
- 4) кількість донорів водневого зв’язку  $< 5$ ;
- 5) кількість нетермінальних зв’язків, що обертаються (Rot B)  $\leq 10$ .

На сучасному етапі методології дизайну ліків відхилення від одного із зазначених критеріїв ще допускається. Якщо таких відхилень два чи більше, молекулу вважають безперспективною для створення ліків.

Правила Ліпінського доповнюють правила Вебера [11], згідно з якими сполуки з високою біодоступністю повинні володіти такими властивостями:

- кількість зв’язків, здатних до вільного обертання  $\leq 10$  (оптимально  $< 7$ );
- площа полярної поверхні молекули  $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$ ;
- сумарна кількість донорів та акцепторів водневого зв’язку  $\leq 12$ .

У правилах Вебера молекулярну масу не беруть до уваги. Вважають, що коли молекула відповідає зазначеним вимогам, то її величина не має критичного значення.

Для визначення параметрів лікоподібності синтезованих сполук ми використали електронний ресурс *Molinspiration Cheminformatics* [12]. Отримані результати наведено у табл. 1. Відсоток речовини, яка абсорбуватиметься у кишковому тракті, обчислювали за формулою (%)  $ABS = 109 - 0,345 \times TPSA$ .

Розрахунки показали, що всі синтезовані сполуки відповідають критеріям Ліпінського і Вебера. Обчислені (%) ABS становлять 92,0–95,98 %, що свідчить про перспективність досліджень біологічної активності.

Таблиця 1

Критерії Ліпінського і Вебера для сполук **5a–c, 6a–e**

Table 1

Lipinski and Weber criteria for compounds **5a– c, 6a–e**

Сполука	Кількість відхилень	Правила Ліпінського				Правила Вебера		% ABS
		HBA	HBD	log P	MW	N <sub>ROT</sub>	TPSA	
<b>5a</b>	0	4	0	4,21	341,41	2	37,73	95,98
<b>5b</b>	0	4	0	4,44	361,83	2	37,73	95,98
<b>5c</b>	0	4	0	5,00	420,31	2	37,73	95,98
<b>6a</b>	0	5	0	3,77	357,41	3	46,96	92,80
<b>6b</b>	0	4	0	4,37	361,83	2	37,73	95,98
<b>6c</b>	0	4	0	4,82	375,86	2	37,73	95,98
<b>6d</b>	0	5	0	4,42	391,86	3	46,96	92,80
<b>6e</b>	0	5	0	4,55	436,31	3	46,96	92,80

***Противухлинна активність синтезованих сполук***

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоєфективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров’я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [13–16]. Противухлинну активність вивчали *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини, в тім 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 кишківника (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOXIMVI, 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 (MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D) за дії речовини в концентрації  $10^{-5}$  моль/л. Кількісним критерієм активності сполук (табл. 2) є розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) порівняно з контролем [13–16].

Результати досліджень наведено у табл. 2. Як показав експеримент, синтезовані сполуки проявили помірну активність щодо окремих ліній ракових клітин зі середнім значенням MeanGP = 79,69–95,18 %. Найчутливішими до синтезованих сполук виявились лінії раку нирок UO-31 і CAKI-1. Високу активність простежували також щодо лінії IGROV1 раку яєчників. Відмітимо, що сполуки, які містили у своїй структурі галоген, були дещо активнішими. Можливо це пов'язано з тим, що вони є більш ліпофільними і краще проникають крізь біологічні мембрани.

### 3. Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц, розчинник ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Температури плавлення вимірювали на приладі Buchi B-540 Melting Point. Синтез халконів **3** та піразолінів **4** виконували за методиками, описаними в [5].

**Загальна методика синтезу похідних піридин-3(4)-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазину.** Розчиняли за нагрівання 0,01 моль піразоліну **4a-h** у 20 мл спирту. Додавали 1,07 г піридин-3- або піридин-4-карбальдегіду. Реакційну суміш кип'ятили протягом 15–30 хв. Охолоджували, осад відфільтровували, промивали спиртом та перекристалізовували із суміші спирт–ДМФА.

**2-(4-Метилфеніл)-5-піридин-3-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазин 5a.** Вихід 77 %. Бежевий порошок.  $T_{\text{пл}}$  165–167 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 8,88 (ш.с, 0,4H, Ar), 8,74 (ш.с, 0,6H, Ar), 8,59 (ш.с, 0,4H, Ar), 8,49 (ш.с, 0,6H, Ar), 8,10 (д,  $J = 7,7$  Гц, 0,4H, Ar), 7,88 (д,  $J = 7,8$  Hz, 0,6H, Ar), 7,57 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1,2H, Ar), 7,50–6,80 (м, 7,8H, Ar), 6,87 (с, 0,6H, 5-H), 6,24 (с, 0,4H, 5-H), 5,40 (д,  $J = 9,2$  Гц, 0,4H, 10b-H), 4,79 (д,  $J = 9,6$  Гц, 0,6H, 10b-H), 3,57 (д.д,  $J = 16,0, 9,6$  Гц, 0,6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,52 (д.д,  $J = 16,4, 9,2$  Гц, 0,4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,32 (д,  $J = 16,0$  Гц, 0,6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,28 (д,  $J = 16,4$  Гц, 0,4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,34 (с, 1,8H,  $\text{CH}_3$ ), 2,30 (с, 1,2H,  $\text{CH}_3$ ). Знайдено, %: C 77,69; H 5,58; N 12,40.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ . Обчислено, %: C 77,40; H 5,61; N 12,31.

**2-(4-Хлорофеніл)-5-піридин-3-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-с][1,3]бензооксазин 5b.** Вихід 81 %. Бежеві кристали.  $T_{\text{пл}}$  159–160 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 8,86 (ш.с, 0,6H, Ar), 8,73 (ш.с, 0,4H, Ar), 8,59 (ш.с, 0,6H), 8,50 (ш.с, 0,4H, Ar), 8,09 (д,  $J = 7,8$  Гц, 0,6H, Ar), 7,87 (д.д,  $J = 8,3, 0,6$  Гц, 0,4H, Ar), 7,69 (д,  $J = 8,6$  Гц, 0,6H, Ar), 7,53 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1,4H, Ar), 7,47 (д.д,  $J = 7,7, 5,1$  Гц, 0,6H, Ar), 7,39 (д,  $J = 8,6$  Гц, 0,6H, Ar), 7,38–7,34 (м, 0,4H, Ar), 7,31 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1,4H, Ar), 7,23 (д,  $J = 7,5$  Гц, 0,6H, и Ar), 7,19–7,09 (м, 1H, Ar), 7,03–7,00 (м, 1H, Ar), 6,92–6,88 (м, 1,4H, Ar+5-H), 6,83 (д,  $J = 8,2$  Гц, 0,4H), 6,27 (с, 0,6H, 5-H), 5,45 (д,  $J = 9,3$  Гц, 0,6H, 10b-H), 4,82 (д,  $J = 9,3$  Гц, 0,4H, 10b-H), 3,63–3,51 (два д.д, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,36–3,28 (два д, 1H,  $\text{CH}_2$ ). Знайдено, %: C 69,35; H 4,38; N 11,46.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ . Обчислено, %: C 69,71; H 4,46; N 11,61.

Таблиця 2

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації  $10^{-5}$  М  
на 60 лініях ракових клітин

Table 2

Cytotoxicity of the synthesized compounds at a concentration of  $10^{-5}$  M  
on 60 cancer cell lines

Сполука/NC І номер	Мітотична активність 60 ліній, GP, %		Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип) GP, %
	середня	діапазон	
<b>5a</b> 173403	95,18	64,55–114,90	UO-31 (Рак нирок) 64,55 SAKI-1 (Рак нирок) 71,19 IGROV1 (Рак яєчників) 73,56 SAKI-1 (Рак нирок) 51,27
<b>5b</b> 173401	84,20	51,27–111,95	UO-31 (Рак нирок) 51,45 IGROV1 (Рак яєчників) 57,29 LOXIMVI (Меланома) 57,72 UO-31 (Рак нирок) 54,63
<b>6a</b> 173395	89,85	54,63–111,23	SAKI-1 (Рак нирок) 57,21 IGROV1 (Рак яєчників) 63,67 NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 65,81 UO-31 (Рак нирок) 45,45
<b>6b</b> 173396	84,24	45,45–109,87	SAKI-1 (Рак нирок) 45,58 IGROV1 (Рак яєчників) 45,87 LOXIMVI (Меланома) 65,31 SAKI-1 (Рак нирок) 41,57
<b>6c</b> 173399	79,69	41,57–107,33	UO-31 (Рак нирок) 42,80 IGROV1 (Рак яєчників) 43,63 MCF7 (Рак молочної залози) 59,43 SAKI-1 (Рак нирок) 42,13
<b>6d</b> 173397	80,68	42,13–108,87	UO-31 (Рак нирок) 44,62 IGROV1 (Рак яєчників) 51,53 NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 58,50 NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 59,11 UO-31 (Рак нирок) 44,62
<b>6e</b> 173398	80,98	44,62–110,28	SAKI-1 (Рак нирок) 45,23 IGROV1 (Рак яєчників) 48,90 NCI-H460 (Недрібноклітинний рак легень) 59,38 NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 59,98

**9-Бromo-2-(4-метилфеніл)-5-піридин-3-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензоксазин 5c.** Вихід 73 %. Сірі кристали.  $T_{пл}$  179–181 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 8,86 (ш.с, 0,5H, Ar), 8,72 (ш.с, 0,5H, Ar), 8,58 (д,  $J = 4,9$  Гц, 0,5H, Ar), 8,50 (д,  $J = 4,0$  Гц, 0,5H, Ar), 8,09 (д,  $J = 7,8$  Гц, 0,5H, Ar), 7,86 (д,  $J = 7,7$  Гц, 0,5H, Ar), 7,58 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H, Ar), 7,48–7,30 (м, 2,5H, Ar), 7,29–7,18 (м, 3H, Ar), 7,11 (д,  $J = 7,9$  Гц, 0,5H, Ar), 6,89 (с, 0,5H, 5-H), 6,88 (д,  $J = 8,6$  Гц, 0,5H, Ar), 6,80 (д,  $J = 8,6$  Гц, 0,5H, Ar), 6,25 (с, 0,5H, 5-H), 5,40 (д,  $J = 8,9$  Гц, 0,5H, 10b-H), 4,79 (д,  $J = 9,9$  Гц, 0,5H, 10b-H), 3,61–3,46 (м, 1H,  $CH_2$ ), 3,38–3,30 (два д, 1H,  $CH_2$ ), 2,35 (с, 1,5H,  $CH_3$ ), 2,31 (с, 1,5H,  $CH_3$ ). Знайдено, %: C 62,61; H 4,25; N 9,76.  $C_{22}H_{18}BrN_3O$ . Обчислено, %: C 62,87; H 4,32; N 10,00.

**2-(4-Метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензоксазин 6a.** Вихід 90 %. Білий порошок.  $T_{пл}$  178–180 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. ч.: 8,63 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1,3H, Ar), 8,54 (д,  $J = 5,9$  Гц, 0,7H, Ar), 7,70–6,82 (м, 10H,

Ar), 6,80 (s, 0,33H 5-H), 6,17 (s, 0,67H 5-H), 5,37 (д,  $J = 8,8$  Гц, 0,67H, 10b-H), 4,73 (д,  $J = 9,2$  Гц, 0,33H, 10b-H), 3,79 (с, 1H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (с, 2H, CH<sub>3</sub>), 3,56–3,44 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,38–3,24 (м, 1H, CH<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 73,96; H 5,20; N 11,58. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 73,93; H 5,36; N 11,76.

**9-Хлоро-2-феніл-5-піридин-4-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензооксазин 6b.** Вихід 82 %. Білі голчасті кристали. T<sub>пл</sub> 199–201 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 8,65 (ш.с, 2H, Ar), 7,70–7,64 (м, 2H, Ar), 7,54–7,49 (м, 2H, Ar), 7,32–7,25 (м, 4H, Ar), 7,13 (д.д,  $J = 8,7, 2,2$  Гц, 1H, Ar), 6,86 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H, Ar), 6,18 (с, 1H, 5-H), 5,41 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H, 10b-H), 3,53 (д.д,  $J = 16,4, 9,1$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,35 (д,  $J = 16,4$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 70,01; H 4,43; N 11,77. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: C 69,71; H 4,46; N 11,61.

**2-(4-Метилфеніл)-5-піридин-4-іл-9-хлоро-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензооксазин 6c.** Вихід 70 %. Білий порошок. T<sub>пл</sub> 197–199 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 8,65 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H, Ar), 7,67 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H, Ar), 7,40 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H, Ar), 7,31 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H, Ar), 7,15 (д.д,  $J = 8,7, 2,5$  Гц, 1H, Ar), 7,09 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H, Ar), 6,87 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H, Ar), 6,20 (с, 1H, 5-H), 5,39 (д,  $J = 9,2$  Гц, 1H, 10b-H), 3,50 (д.д,  $J = 16,5, 9,2$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,33 (д,  $J = 16,5$  Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено, %: C 70,01; H 4,73; N 10,97. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O. Обчислено, %: C 70,30; H 4,83; N 11,18.

**9-Хлоро-2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензооксазин 6d.** Вихід 75 %. Білий порошок. T<sub>пл</sub> 192–194 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 8,64 (ш.с, 1H, Ar), 8,56 (ш.с, 1H, Ar), 7,68–6,83 (м, 9H, Ar), 6,80 (с, 0,4H 5-H), 6,17 (с, 0,6H 5-H), 5,37 (д,  $J = 9,0$  Гц, 0,6H, 10b-H), 4,73 (д,  $J = 9,6$  Гц, 0,4H, 10b-H), 3,79 (с, 1,2H, CH<sub>3</sub>), 3,74 (с, 1,8H, CH<sub>3</sub>), 3,57–3,43 (два д.д, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,37–3,28 (два д, 1H, CH<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 67,35; H 4,58; N 10,84. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 67,43; H 4,63; N 10,72.

**9-Бromo-2-(4-метоксифеніл)-5-піридин-4-іл-1,10b-дигідропіразоло[1,5-c][1,3]бензооксазин 6e.** Вихід 83 %. T<sub>пл</sub>. 204–205 °C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 8,60–8,52 (м, 2H, Ar), 7,68–7,60 (м, 2H, Ar), 7,49–7,42 (м, 2,67H, Ar), 7,29–7,20 (м, 1,33H, Ar), 6,93–6,82 (м, 3H, Ar), 6,81 (с, 0,33H 5-H), 6,18 (с, 0,67H 5-H), 5,38 (д,  $J = 9,0$  Гц, 0,67H, 10b-H), 4,74 (д,  $J = 9,2$  Гц, 0,33H, 10b-H), 3,79 (с, 1H, CH<sub>3</sub>), 3,75 (с, 2H, CH<sub>3</sub>), 3,57–3,44 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,39–3,28 (м, 1H, CH<sub>2</sub>). Знайдено, %: C 60,41; H 4,33; N 9,77. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Обчислено, %: C 60,56; H 4,16; N 9,63.

1. *Desenko S. M., Getmanskii N. V., Chernenko V. N., Zemlin I. M., Shishkin O. V., Orlov V. D.* Aryl-substituted 1,10b-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-c]-1,3-benzoxazines // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35, No. 6. P. 716–721.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02251632>
2. *Svetlik J., Pronayova N., Kubista J.* Synthesis of some pyrazolo[1,5-c][1,3]benzoxazines and a new 5H-pyrazolo[1,5-c][1,3,2]benzoxazaphosphorine ring system // J. Heterocycl. Chem. 2005. Vol. 42, No. 6. P. 1143–1147.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570420616>
3. *Orlov V. D., Getmanskii N. V., Oksenich I. A., Iksanova S. V.* Substituted 1,10b-dihydro-5H-pyrazolo[1,5-c]-1,3-benzoxazines // Chem. Heterocycl. Compd. 1991. Vol. 27, No. 8. P. 910–914. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00472299>

4. *Bienaymé H., Chêne L., Grisoni S., Grondin A., Kaloun El-B., Poigny S., Rahali H., Tam E.* New spiro-piperidines as 5-HT<sub>2B</sub> receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16, No. 18. P. 4830–4833.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.06.068>
5. *Mandzyuk L., Ostapiuk Yu., Vasylyshyn R., Bodnarchuk O., Martyak R., Obushak M.* Cyclization of 2-(3-aryl-4,5-dihydro-1H-5-pyrazolyl)-4-chlorophenols with aromatic aldehydes // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2013. No. 54, Pt. 2. P. 236–242.
6. *Mandzyuk L., Martyak R., Ostapiuk Yu., Vasylyshyn R., Matychuk V.* Synthesis of 2,5-diaryl-1,10b-dihydrobenzo[e]pyrazolo [1,5-c][1,3]oxazines // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2014. No. 55, Pt. 2. P. 332–338.
7. *Borad M. A., Bhoi M. N., Rajani D. P., Rajani S. D., Patel H. D.* Synthesis and antimicrobial activities of 2-(4-substitutedphenyl)-1,10b-dihydrospiro [benzo[e]pyrazolo[1,5-c][1,3]oxazine-5,3'-indolin]-2'-one derivatives from isatin // *World J. Pharm. and Pharm. Sci.* 2014. Vol. 3, No. 11. P. 805–821.
8. *Nawwar G. A. M., Haggag B. M., Swellam R. H.* Synthesis and molluscicidal activity of new derivatives of 1-(hydroxy/substituted phenyl)-3-arylpropenones // *Arch. Pharm.* 1993. Vol. 326, No. 10. P. 831–836.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.19933261012>
9. *Mandzyuk L., Ostapiuk Yu., Martyak R., Bodnarchuk O., Matychuk V., Obushak M.* Reactions of substituted (3-aryl-4,5-dihydro-1H-5-pyrazolil)phenols with pyridinecarbaldehydes // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2017. No. 58, Pt. 2. P. 308–312.
10. *Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997. Vol. 23, No. 1–3. P. 3–26.
11. *Veber D. F., Jonson S. R., Cheng H.-Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45, No. 12. P. 2615–2623.  
DOI: <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
12. <http://www.molinspiration.com>
13. *Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C. et al.* Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines // *J. Nat. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83, No. 11. P. 757–766.  
DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
14. *Boyd M. R., Paull K. D.* Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen // *Drug Dev. Res.* 1995. Vol. 34. P. 91–109. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
15. *Boyd M. R.* Cancer drug discovery and development. Ed. B. A. Teicher. Totowa–NJ. Humana Press, 1997. P. 23–43.
16. *Shoemaker R. H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6. P. 813–823. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1951>

**SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF 2-ARYL-5-PYRIDYL-1,10b-DIHYDROPYRAZOLO[1,5-c][1,3]BENZOOXAZINE DERIVATIVES****L. Mandzyuk<sup>1,2\*</sup>, V. Matiychuk<sup>1</sup>, E. Bila<sup>1</sup>, M. Obushak<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine;*<sup>2</sup>*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Galytska Str., 2, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine  
e-mail: lidamandzyuk@gmail.com*

A method for obtaining of substituted 2-aryl-5-pyridin-3(4)-yl-1,10b-dihydropyrazolo[1,5-c][1,3]benzooxazines has been developed.

Pyrazolo[1,5-c][1,3]benzooxazines were obtained from pyridine-3- and pyridine-4-carbaldehydes, substituted salicylic aldehydes and acetophenones. In the first stage, 2-hydroxysubstituted chalcones **3a–h** were synthesized by the reaction of salicylic aldehydes **1a–c** with the corresponding acetophenones **2a–d**. 2-(5-Aryl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3-yl)phenols **4a–h** as key reagents were prepared by the reaction of compounds **3a–h** with hydrazine. The reaction of pyrazolines **4a–h** with pyridine-3- and pyridine-4-carbaldehydes was investigated and 2-aryl-5-pyridin-3/4-yl-1,10b-dihydropyrazolo[1,5-c][1,3]benzooxazines **5** and **6** were obtained.

The bioavailability of the synthesized compounds was determined by Lipinski and Veber rules. The calculations showed that all the synthesized compounds meet the criteria of Lipinski's and Veber's rules.

Synthesized derivatives **5** and **6** were selected by National Cancer Institute (NCI, Bethesda USA) Developmental Therapeutic Program (DTP) and evaluated for anticancer activity at the concentration of  $10^{-5}$  M toward a panel of approximately sixty cancer cell lines (<http://dtp.nci.nih.gov>). The human tumor cell lines were derived from nine different cancer types: leukemia (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), melanoma (LOXIMVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), lung (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), colon (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), central nervous system (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), ovarian (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), renal (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), prostate (PC-3, Du-145) and breast cancers (MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D). The results for each tested compound were reported as the growth percentage of the treated cells when compared to that of the untreated control cells.

Compounds **5** and **6** showed moderate activity against several cancer cell lines with MeanGP = 79.69–95.18 %. The most sensitive to the synthesized compounds were the UO-31 and CAKI-1 renal cancer cell lines. High activity was also observed in the case of IGROV1 ovarian cancer cell lines. It should be noted that compounds containing halogen were the most active.

*Keywords:* pyrazolo[1,5-c][1,3]oxazines, pyridinecarbaldehyde, pyrazolines, oxazines, chalcones, salicylic aldehyde, anticancer activity.

Стаття надійшла до редколегії 04.11.2019

Прийнята до друку 19.02.2020