

## СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ ПІРАЗОЛІН-ІНДОЛІВ

Гаврилюк Д.Я., Хирков С.В., Вознюк О.В., Лесик Р.Б.

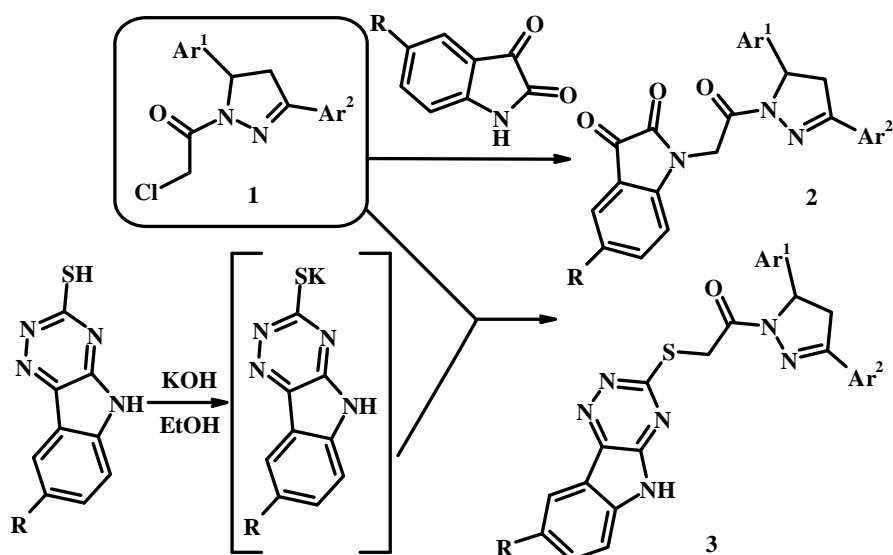
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна  
[d-gavrylyuk@ukr.net](mailto:d-gavrylyuk@ukr.net)

**Вступ.** Пошук нових високоактивних сполук серед похідних ізатину обґрунтований результатами експериментальних досліджень зазначеного класу сполук. Так, серед неконденсованих систем з індольним та іншими нітроген-вмісними гетероциклами ідентифіковано перспективні протипухлинні, противірусні, антимікробні та протигрибкові агенти. Одним з хімічних методів модифікації ізатину є синтез 1,2,4-тріазино[5,6-*b*]індолів, що проявляють протигрибкову, противірусну, антигіпертензивну дію. Особливу увагу викликає вивчення протипухлинної активності зазначеної групи сполук, серед яких ідентифіковано Inauhzin як супресор пухлинного росту шляхом активації протеїну p53.

**Метою** наших досліджень став синтез похідних індолу з піразоліновим фрагментом, з огляду на ідентифіковану антинеопластичну дію піразолінвмісних сполук.

**Матеріали та методи дослідження.** Синтез вихідних 3-меркапто-5*H*-1,2,4-тріазино[5,6-*b*]індолів здійснено за відомою методикою шляхом взаємодії ізатину чи 5-хлорізатину з тіосемікарбазидом в присутності карбонату калію. Для синтезу цільових сполук використано реакції *S*- та *N*-алкілювання. Протиракова активність синтезованих сполук вивчалась методом високоєфективного біологічного скринінгу згідно міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США)

**Результати та їх обговорення.** Для синтезу нових похідних індолу з піразоліновим фрагментом як вихідні реагенти обрано 2-хлор-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанони **1**. При взаємодії зазначених сполук з ізатинами в присутності карбонату калію (розчинник – ДМФА) чи із *S*-калійними солями 3-меркапто-5*H*-1,2,4-тріазино[5,6-*b*]індолу, одержаними *in situ*, синтезовано відповідні похідні **2**, **3**. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР спектроскопії.



Результати прескринінгу протипухлинної активності 7 сполук в концентрації  $10^{-5}$  М дозволили ідентифікувати сполуку Les-4272, що характеризується селективністю впливу на окремі пухлинні лінії і була відібрана для подальших досліджень. Загалом слід відзначити, що 2-оксоіндолін-піразоліни **2** проявляють вищу протипухлинну активність в порівнянні з тριαзиноіндол-піразоліновими аналогами, і ефективність їх залежить від природи галогену в 5 положенні ізатинового фрагменту.