

УДК 547.791:542.91+547.796.1

Н.Т. Походило¹, О.Я. Шийка¹, В.Е. Скробала², В.С. Матійчук¹СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-КАРБОКСАМІДІВ
ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІЛьвівський національний університет імені Івана Франка¹,
м. Львів, Україна
Комунальна 5-та міська клінічна лікарня²,
м. Львів Україна

e-mail: pokhodylo@gmail.com

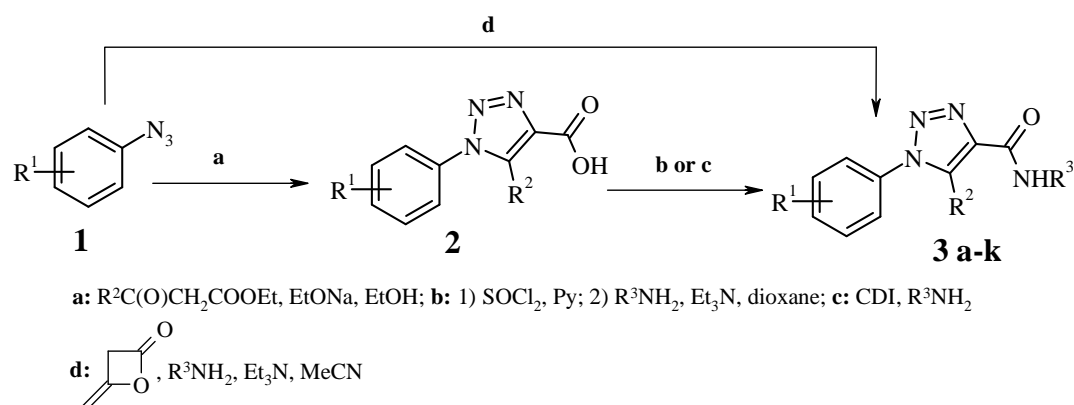
Резюме: Одержано ряд 2-*N*-арил-5-*R*-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів. Досліджено протиракову активність синтезованих сполук на 60 лінійях пухлинних клітин в Національному Інституті Раку США. Вибрано «сполуку-лідера», що володіє високим рівнем протиракової активності з селективністю дії на клітинні лінії меланоми, проведено COMPARE-аналіз.

Ключові слова: похідні триазолу, протиракова активність, COMPARE-аналіз.

Вступ. Зважаючи на величезну кількість ракових захворювань з фатальними наслідками, виникає потреба у створенні нових ефективних протиракових засобів із спрямованим впливом на специфічні мішені. Відомо, що похідні триазолів мають велике значення в медичній хімії і володіють різноманітною біологічною активністю: противірусною, протигрибковою, протизапальною, протираковою активністю, антиретровірусною¹, цитотоксичною¹¹, виступають інгібіторами кінази-3 глікогенсинтетази (*GSK 3*)¹⁶, нейролептиками¹² та ін. Таким чином, дизайн та синтез нових похідних триазолу є перспективним напрямом в медичній хімії.

Мета дослідження був синтез та вивчення протиракової активності 2-*N*-арил-5-*R*-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів.

Матеріали та методи дослідження. Синтетичні дослідження проведені з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Будову всіх синтезованих сполук підтверджено ЯМР спектроскопією. Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (*NCI*, Бетезда, Меріленд, США)^{10,15}



$R^1 = H$ (a), 4-Et (b), 3,4-Me₂ (c), 4-*i*-Pr (d,e,f), 2-Cl (g), 4-F (h), 4-Me (i, j), 4-MeO (k);

$R^2 = Me$ (a-h), *cPr* (i-k);

$R^3 = 2-Me-3-Cl$ (a), 4-Et (b), 2-Me-4-Cl (c), 2,5-Me₂ (d), 4-F (e), 4-SCN (f), 2,4-(MeO)₂ (g,h,k), 2-Me (i), 3-Ac (j).

Результати дослідження та їх обговорення. Вихідними речовинами для отримання цільових продуктів слугували азиди **1**. 2-*N*-арил-5-*R*-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксаміди **3 а-к** одержували за відомими препаративними методиками^{1,14} з високими виходами.

Для синтезованих сполук **3а-к** вивчено протиухлинну активність *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок,

меланоми, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л, в результаті чого визначено відсоток росту клітин ліній раку у порівнянні з контролем. Процедура визначення протиухлинної активності здійснювалась у відповідності з протоколом NCI, що описана в^{5,7,9,15}. За результатами прескринінгу тестовані сполуки виявили неоднозначну протиухлинну активність. У таблиці 1 наведено результати експерименту для ліній раку, які були чутливі до сполук.

Таблиця 1. Результати скринінгу сполук на протиухлинну активність в концентрації 10^{-5} М

Сполука	Мітотична активність (GP), %	Діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутливі лінії клітин	Мітотична активність найбільш чутливої лінії клітин (GP), %
3а	91.81	70.98 до 120.86	EKVX (Рак легень) K-562 (Лейкемія) SAKI-1 (Рак нирок)	70.98 70.99 73.71
3б	90.59	57.10 до 120.12	CCRF-CEM (Лейкемія) RPMI-8226 (Лейкемія) HL-60(TB) (Лейкемія) A498 (Рак нирок)	57.10 59.91 60.59 61.61
3с	99.90	74.60 до 133.42	HL-60(TB) (Лейкемія) RPMI-8226 (Лейкемія) UACC-62 (Меланома)	74.60 78.73 80.93
3д	80.86	35.01 до 123.73	SR (Лейкемія) HL-60(TB) (Лейкемія) K-562 (Лейкемія) CCRF-CEM (Лейкемія)	35.01 40.80 48.68 54.37
3е	97.53	79.40 до 117.31	HOP-92 (Рак легень) HL-60(TB) (Лейкемія) IGROV1 (Рак яєчників) 786-0 (Рак нирок)	79.40 83.63 85.80 86.46
3ф	41.92	-53.18 до 95.07	SAKI-1 (Рак нирок) LOX IMVI (Меланома) SR (Лейкемія) MOLT-4 (Лейкемія) UO-31 (Рак нирок)	-53.18 -53.09 -19.89 -17.55 -17.10
3г	102.70	86.29 до 131.21	SR (Лейкемія) SAKI-1 (Рак нирок)	86.29 86.89
3h	107.13	88.72 до 147.25	HT29 (Рак кишківника) SF-539 (Рак ЦНС)	88.72 89.34
3і	97.41	69.07 до 129.77	RPMI-8226 (Лейкемія) UACC-62 (Меланома)	69.07 70.24
3j	94.12	62.73 до 145.64	RPMI-8226 (Лейкемія) SK-MEL-5 (Меланома) OVCAR-4 (Рак яєчників)	62.73 63.58 71.89
3к	101.24	65.89 до 149.88	HOP-92 (Рак легень) SR (Лейкемія)	65.89 77.16

Тестовані сполуки проявили середню активність. Спостерігався селективний вплив деяких сполук на певні лінії клітин. Зокрема, сполука **3f** продемонструвала високу активність щодо лінії клітин SAKI-1 (Рак нирок) GP=-53.18%, LOX IMVI (Меланома) GP=-53.09%, SR (Лейкемія) GP=-19.89%. Більшість сполук

продемонстрували інгібування росту ракових клітин лейкемії (SR, HL-60(TB)) та різних ліній клітин меланоми та раку нирок.

За результатами прескринінгу сполуку **3f** обрано для ґрунтового *in vitro* скринінгу, що полягав у вивченні активності речовини у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному

розведенні ($100\mu\text{M}^{-1}$ - $0,01\mu\text{M}$)^{5,7,9,15}. У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри: 1) GI50~ концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії (ефективне інгібування росту); 2) TGI~ концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин (цитостатичний ефект); 3) LC50 концентрація, яка викликає загибель 50%

пухлинних клітин (цитотоксична дія). Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (lgGI50, lgTGI та lgLC50) є меншими, ніж -4,00, сполуки розглядаються як активні. Для кожного з параметрів розраховано середні значення експерименту (*mean graph midpoints, MG_MID*) (табл. 2).

Таблиця 2. Сумарні результати скринінгу на протипухлинну активність

Сполука	N	Log GI50			Log TGI			Log LC50		
		N ₁	Діапазон	MG_MID	N ₂	Діапазон	MG_MID	N ₃	Діапазон	MG_MID
3f	59	58	-6.82 до -4.18	-5.21	19	-5.95 до -4.10	-4.23	3	-5.35 до -4.16	-4.03

Примітка: N- кількість ліній раку людини, що досліджувались на другій стадії досліджень
N_i- кількість ліній клітин, чутливих до цієї речовини (параметри Log GI50, Log TGI та Log LC₅₀<-4.00)

Сполука **3f** продемонструвала широкий спектр інгібуючої активності щодо ракових клітин, проте до певних ліній ракових клітин інгібуюча активність була селективною (MG_MID GI50 -5.21). Триазол **3f** селективно інгібує ріст ракових клітин меланоми LOX IMVI (Log GI50 = -6.82), проявляє значну ак-

тивність по відношенню до ракових клітин лейкемії: CCRF-CEM (Log GI50 = -5.81), SR (Log GI50 = -5.75), раку легень NCI-H522 (Log GI50 = -5.70). В таблиці 3 наведено найбільш активні лінії клітин по відношенню до сполуки **3f**.

Таблиця 3. Вплив сполуки **3f** на ріст певних ракових ліній клітин

Сполука	Хвороба	Лінія клітин	Log GI50	Log TGI
3f	Меланома	LOX IMVI	-6.82	-5.95
	Лейкемія	CCRF-CEM	-5.81	-4.00
	Лейкемія	SR	-5.75	-5.26
	Рак легень	NCI-H522	-5.70	-5.24
	Рак легень	A549/ATCC	-5.65	-4.00
	Лейкемія	MOLT-4	-5.65	-4.00
	Лейкемія	HL-60(TB)	-5.55	-4.94
	Рак нирок	UO-31	-5.54	-4.81
	Рак нирок	TK-10	-5.49	-5.00
	Рак ЦНС	SF-295	-5.57	-5.01

Для сполуки **3f** проведено COMPARE-аналіз з метою дослідження вибірковості протипухлинної цитотоксичності (*cytotoxicity pattern-mean graph fingerprints*) та її подібності

до відомих протиракових засобів, активних синтетичних сполук та природних екстрактів, які досліджувались у NCI і наявні у доступних базах даних^{3,6,8,13}.

Таблиця 4. Результати COMPARE аналізу

Сполука	Параметр	PCC	Ревелантний ліганд	Вектор мішені NSC	К-сть тестованих ліній раку	Механізм дії
3f	GI50	0.548	maytansine	S153858	41	Зв'язується з тубуліном через ризоксिनний (rhizoxin) сайт.
	GI50	0.519	8Cl-сус-AMP	S284751	57	Специфічний інгібітор I сAMP-залежних протеїн кіназ (PKA)
	TGI	0.487	L-buthionine sulfoximine	S326231	56	Специфічний інгібітор γ-глутамілцистеїн синтетази, що блокує лімітуючу стадію біосинтезу глутатіоніну (GSH)

Такий аналіз ґрунтується на порівнянні зразків диференційного інгібування росту

культивованих клітинних ліній і може, опосередковано, скерувати на можливий меха-

нізм цитотоксичної дії. При достатній кореляції з даними бази стандартних засобів (кофіцієнт кореляції Персона (PCC) > 0,6) досліджувана сполука може мати такий самий механізм дії як стандартний засіб. При відсутності кореляції сполука може мати новий механізм дії. Таким чином відсутність високих значень кореляції досліджуваної сполуки (табл. 4) з відомими протипухлинними агентами на рівні GI50 та TGI може бути одним з аргументів на користь унікального механізму дії сполук, що є відмінним від традиційних ланок впливу на онкогенез відомих протипухлинних агентів.

Експериментальна хімічна частина.

Спектри ЯМР ^1H знімали в ДМСО- d_6 на спектрометрі *Varian Mercury* (400 МГц), внутрішній стандарт – ТМС.

N-(3-Хлоро-2-метилфеніл)-5-метил-1-феніл-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 a**). Вихід 91%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.05 (с, 1H, NH), 7.69 – 7.59 (м, 5H, H_{Ph}), 7.52 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.27 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.21 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.62 (с, 3H, H_{Me}), 2.37 (с, 3H, H_{Me}). Знайдено, %: C 62,52; H 4,81; N 17,02. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$. Обчислено, %: C 62,48; H 4,63; N 17,15.

N-(2-Етилфеніл)-5-метил-1-(4-етилфеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 b**). Вихід 93%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.63 (с, 1H, NH), 7.68 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.49 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.45 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.25 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.14 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.74 (д.к, $J = 15.3$, 7.6 Гц, 4H, H_{CH_2}), 2.59 (с, 3H, H_{Me}), 1.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, H_{Me}), 1.25 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, H_{Me}). Знайдено, %: C 71,64; H 6,58; N 16,79. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$. Обчислено, %: C 71,83; H 6,63; N 16,75.

N-(2-Хлоро-5-метилфеніл)-5-метил-1-(3,4-диметилфеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 c**). Вихід 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.73 (с, 1H, NH), 7.80 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.37 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.34 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.27 (д.д, $J = 8.0$, 2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.24 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.09 (д.д, $J = 8.2$, 2.3 Гц, 1H, H_{Ar}), 2.58 (с, 3H, H_{Me}), 2.37 (с, 6H, H_{Me}), 2.33 (с, 3H, H_{Me}). Знайдено, %: C 64,21; H 5,49; N 15,82. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$. Обчислено, %: 64,31; H 5,40; N 15,79.

N-(2,5-диметилфеніл)-5-метил-1-[4-(1-метилетил)феніл]-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 d**). Вихід 96%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.54 (с, 1H, NH), 7.59 – 7.43 (м, 5H, H_{Ar}), 7.10 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.90 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H_{Ar}), 3.09-2.99 (м, 1H, H_{CH}), 2.60 (с, 3H, H_{Me}), 2.33 (с, 3H, H_{Me}),

2.29 (с, 3H, H_{Me}), 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, H_{Me}). Знайдено, %: C 72,39; H 6,94; N 16,08. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$. Обчислено, %: 72,28; H 6,89; N 15,98.

N-(4-флуорофеніл)-5-метил-1-[4-(1-метилетил)феніл]-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 e**). Вихід 92%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.42 (с, 1H, NH), 7.89 (д.д, $J = 9.2$, 5.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.51 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.48 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.06 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.10 – 3.01 (м, 1H, H_{CH}), 2.62 (с, 3H, H_{Me}), 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, H_{Me}). Знайдено, %: C 67,36; H 5,72; N 16,41. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$. Обчислено, %: C 67,44; H 5,66; N 16,56.

4-[(5-Метил-1-[4-(1-метил)феніл]-1*H*-1,2,3-тріазол-4-іл)карбоніл]аміно]феніл тиоціанат (**3 f**). Вихід 93%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10.42 (с, 1H, NH), 7.89 (д.д, $J = 9.2$, 5.0 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.51 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.48 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.06 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, H_{Ar}), 3.10 – 3.01 (м, 1H, H_{CH}), 2.62 (с, 3H, H_{Me}), 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, H_{Me}). Знайдено, %: C 63,71; H 5,17; N 18,74. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$. Обчислено, %: C 63,64; H 5,07; N 18,55.

N-(2,4-диметоксифеніл)-5-метил-1-(2-хлорфеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 g**). Вихід 97%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.37 (с, 1H, NH), 8.21 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.77 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.74 – 7.62 (м, 3H, H_{Ar}), 6.64 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.50 (д.д, $J = 8.9$, 2.5 Гц, 1H, H_{Ar}), 3.98 (с, 3H, H_{MeO}), 3.81 (с, 3H, H_{MeO}), 2.47 (с, 3H, H_{Me}). Знайдено, %: C 57,86; H 4,65; N 15,17. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: C 57,99; H 4,60; N 15,03.

N-(2,4-диметоксифеніл)-5-метил-1-(4-флуорофеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 h**). Вихід 94%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.35 (с, 1H, NH), 8.22 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.68 (д.д, $J = 8.9$, 4.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.42 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, H_{Ar}), 6.63 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H, H_{Ar}), 6.50 (д.д, $J = 9.0$, 2.5 Гц, 1H, H_{Ar}), 3.97 (с, 3H, H_{MeO}), 3.81 (с, 3H, H_{MeO}), 2.62 (с, 3H, H_{Me}). Знайдено, %: C 60,72; H 4,93; N 15,79. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: C 60,67; H 4,81; N 15,72.

N-(2-метилфеніл)-5-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-тріазол-4-карбоксамід (**3 i**). Вихід 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9.72 (с, 1H, NH), 7.73 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H_{Ar}), 7.50 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.22 (д.д, $J = 16.3$, 7.8 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.07 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H_{Ar}), 2.58 (с, 3H), 2.08 – 1.93 (м, 1H, H_{CH}), 1.01 – 0.93 (м, 4H, H_{CH_2}). Знайдено, %: C 72,27; H

6,06; N 16,86. C₂₀H₂₀N₄O. Обчислено, %: C 72,35; H 6,01; N 16,78.

N-(3-ацетилфеніл)-5-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (**3 j**). Вихід 93%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 10.47 (с, 1H, NH), 8.51 (с, 1H, H_{Ar}), 8.11 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.63 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.50 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.42 (т, *J* = 7.9 Гц, 3H, H_{Ar}), 2.58 (с, 3H), 2.48 (с, 3H, H_{Me}), 2.10 – 1.99 (м, 1H, H_{CH}), 1.03 – 0.90 (м, 4H, H_{CH₂}). Знайдено, %: C 69,82; H 5,43; N 15,51. C₂₁H₂₀N₄O₂. Обчислено, %: C 69,98; H 5,59; N 15,55.

N-(2,4-Диметоксифеніл)-5-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамід (**3 k**). Вихід 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 9.35 (с, 1H, NH), 8.22 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.52 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.32 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 6.64 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H, H_{Ar}), 6.50 (д,д, *J* = 8.9, 2.5 Гц, 1H, H_{Ar}), 3.97 (с, 3H, H_{MeO}), 3.89 (с, 3H, H_{MeO}), 3.81 (с, 3H, H_{MeO}), 2.08 – 1.92 (м, 1H, H_{CH}), 1.01 – 0.93 (м, 4H, H_{CH₂}). Знайдено, %: C 72,39; H 6,94; N 16,08. C₁₈H₁₇ClN₄O₃. Обчислено, %: C 72,19; H 6,89; N 15,98.

Висновки:

Одержано ряд 2-*N*-арил-5-*R*-1-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів. Досліджено протиракову активність синтезованих сполук на 60 лініях пухлинних клітин в Національному Інституті Раку США. Вибрано «сполуку-

лідер», що володіє високим рівнем протипухлинної активності з селективністю дії на клітинні лінії меланоми, проведено COMPARE-аналіз.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру В.Л. Нарайанану (Dr. V.L. Narayanan, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене *in vitro* тестування протиракової активності синтезованих сполук.

Література:

1. Походьло Н. Т. Синтез [5-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридинов / Н.Т. Походьло, О.Я. Шуйка, В.С. Матвійчук, Н.Д. Обушак // Журн. орган. хім. – 2010. – Т.46, №3. – С.423-427.
2. 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity / R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol.37. – P.4185-4194.
3. An Information-Intensive Approach to the Molecular Pharmacology of Cancer / T.G. Myers, P.M. O'Connor, S.H. Friend [et al.] // Science. – 1997. – Vol.275. – P.343-349.
4. Boyd M.R. Cancer Drug Discovery and Development, 2, Humana Press. – 1997. – P. 23-43.
5. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // Drug Dev. Res. – 1995. – Vol.34. – P.91-109.
6. COMPARE: a web accessible tool for investigating mechanisms of cell growth inhibition / S.L. Holbeck, D.W. Zaharevitz, C. Bowerman, P. A. Svetlik // J. Mol. Graphics Model. – 2002. – Vol.20. – P.297-303.
7. Developmental Therapeutics Program NCI/NIH. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dtp.nci.nih.gov>.
8. Display and Analysis of Patterns of Differential Activity of Drugs Against Human Tumor Cell Lines: Development of Mean Graph and COMPARE Algorithm / K.D. Paull, R.H. Shoemaker, L. Hodes [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1989. – Vol.81. – P.1088-1092.
9. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 1991. – Vol.83, №11. – P.757-766.
10. Grever M.R. The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol.19, №6. – P.622-638.
11. Growth inhibition and induction of cellular differentiation of human myeloid leukemia cells in culture by carbamoyl congeners of ribavirin / Y.S. Sanghvi, B.K. Bhatta-charya, G.D. Kini [et al.] // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 3. – P.336-344.
12. Heteroarenobenzodiazepines. 6. Synthesis and pharmacological evaluation of CNS activities of [1,2,3]triazolo[4,5-b][1,5]-, imidazo[4,5-b][1,5]-, and pyrido[2,3-b][1,5] benzodiazepines. 10-Piperaziny-4*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepines with neuroleptic activity / J.K. Chakrabarti, T.M. Hotten, I.A. Pullar [et al.] // J. Med. Chem. – 1989. – Vol.32. – P.2375-2381
13. Kenneth D. Paull DTP - COMPARE / Kenneth D. Paull, Ernest Hamel, Louis. Malspeis. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dtp.nci.nih.gov/docs/compare/compare.html>.

-
14. Pokhodylo N.T. One-pot multicomponent synthesis of 1-aryl-5-methyl-N-R2-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides: An easy procedure for combinatorial chemistry / N.T. Pokhodylo, V.S. Matiychuk, M.D. Obushak // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol.11, №3. – P.481–485.
15. Shoemaker R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // Nature Reviews Cancer. – 2006. – №6. – P.813–823.
16. Synthesis and in Vitro Characterization of 1-(4-Aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic Acid Derivatives. A New Class of Selective GSK-3 Inhibitors / P.H. Olesen, A.R. Sorensen, B. Urso [et al.] // J. Med. Chem. – 2003. – Vol.46. – P.3333–3341.
-

УДК 547.791:542.91+547.796.1

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1H-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-КАРБОКСАМИДОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

Н.Т. Походьло¹, О.Я. Шийка¹, В.Е. Скробача², В.С. Матийчук¹

Львовский национальный университет имени Ивана Франко¹, г. Львов, Украина

Резюме: Получен ряд 2-N-арил-5-R-1-арил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамидов. Исследовано противораковую активность синтезированных соединений на 60 линиях опухолевых клеток в Национальном Институте Рака США. Выбрано «соединение-лидер», обладающей высоким уровнем противоопухолевой активности с селективностью действия на клеточные линии меланомы, проведено COMPARE-анализ.

Ключевые слова: производные триазола, противоопухолевая активность, COMPARE-анализ.

UDC 547.791:542.91+547.796.1

SYNTHESIS OF 1H-1,2,3-TRIAZOLE-4-CARBOXAMIDE DERIVATIVES AND STUDY OF THEIR ANTITUMOR ACTIVITY

N.T. Pokhodylo¹, O.Ya. Shyyka¹, V.E. Skrobala², V.S. Matiychuk¹

Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine

5th Municipal Clinical Hospital², Lviv, Ukraine

Summary: A number of 2-N-aryl-5-R-1-aryl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamides were prepared. The anticancer activity of the synthesized compounds on 60 tumor cell lines of the National Cancer Institute has been investigated. The «compound-leader» with high level of antitumor activity with selective action on melanoma cell lines was selected. COMPARE-analysis was performed.

Keywords: triazole derivatives, antitumor activity, COMPARE-analysis.

Надійшла до редакції 18.12.2012 р.