

Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНУ

© О. В. Вознюк, Д. Я. Гаврилюк, І. Л. Демчук, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: на основі реакцій S-алкілювання генерованих *in situ* калійних солей 3-меркапто-2Н-[1,2,4]тріазин-5-ону з арилхлороацетамідами чи 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонами здійснено синтез нових похідних 1,2,4-тріазину, в тому числі – тріазин-піразолінів. Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР. Для шести синтезованих сполук здійснено прескринінг протипухлинної активності *in vitro*, за результатами якого встановлено помірну селективність дії досліджуваних сполук щодо окремих ліній ракових клітин, зокрема ліній недрібноклітинного раку легень HOP-92, NCI-H522 та A549/ATCC, раку молочної залози T-47D, раку нирок UO-31 та лейкемії RPMI-8226.

Ключові слова: синтез, 1,2,4-тріазини, піразоліни, алкілювання, протипухлинна активність.

Вступ. Гетероциклічні сполуки з 1,2,4-тріазинним фрагментом у молекулах є відомою групою біологічно активних сполук [1-3], для яких характерна антимікробна [4, 5], протигрибкова [6], анальгетична та протизапальна дії [7, 8] тощо. Вивчення протипухлинної активності нових похідних тріазину є одним з пріоритетних напрямків фармакологічних досліджень вказаної гетеросистеми [9–12]. Водночас наші попередні дослідження структурно близьких похідних тріазино-індолів дозволили ідентифікувати сполуку-хіт з високою цитостатичною дією в експериментах *in vitro*, що володіла селективним впливом на лінії лейкемії [13]. Тому перспективним, на нашу думку, є синтез та вивчення нових похідних з тріазинним фрагментом, враховуючи встановлену протипухлинну активність структурно споріднених гетероциклів.

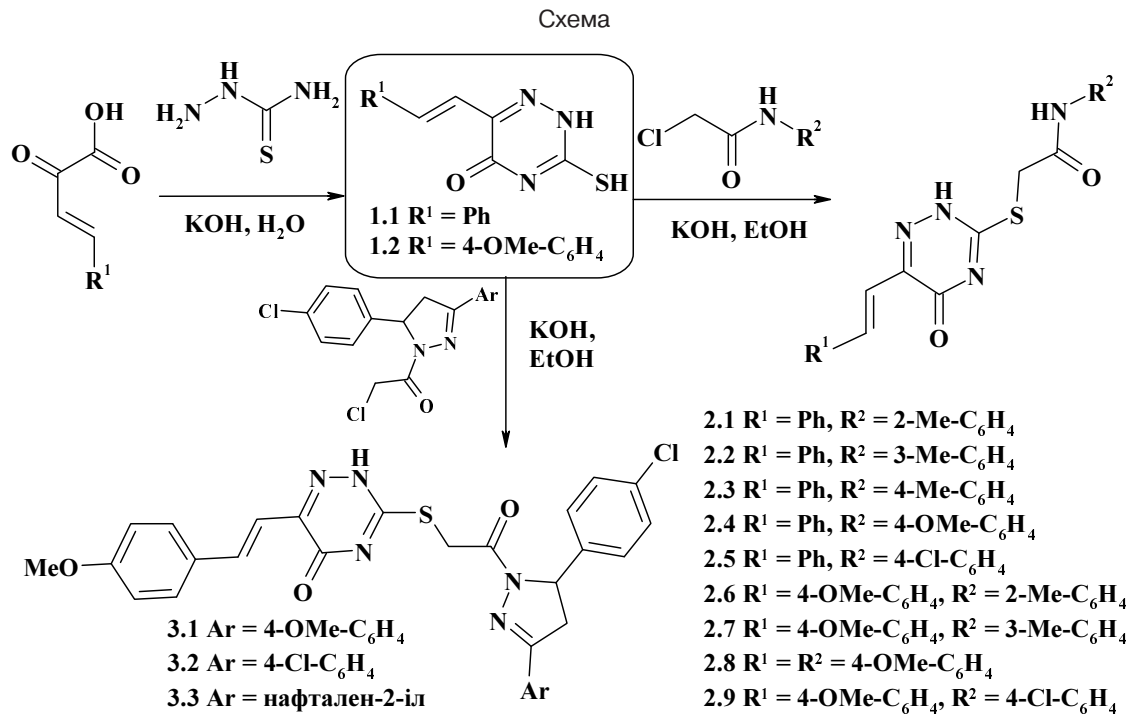
Методи дослідження. Синтетична частина досліджень полягала у використанні 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів, одержаних за відомими методиками [14] в реакціях S-алкілювання. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами спектроскопії ¹H ЯМР. Спектри ПМР знімалися на приладі Varian Gemini 400, розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим (±0,3 %). 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) [18–22].

Результати й обговорення. Синтез 3-меркапто-2Н-[1,2,4]тріазин-5-ону **1.1-1.2** здійснено

за відомою методикою [15,16] шляхом взаємодії ариліденопохідних піровиноградної кислоти та тіо-семікарбазиду в присутності лугу. При наступній модифікації сполук **1.1-1.2** з рядом N-арилхлороацетамідів в умовах реакції S-алкілювання синтезовано відповідні похідні **2.1-2.9** згідно з схемою. Результати наших попередніх досліджень, спрямованих на пошук протипухлинних агентів, свідчать про перспективу поєднання піразолінового фрагмента з тріазольним та бензотріазинним гетероциклами [17]. Продовжуючи розвиток даної тематики, ми здійснили синтез нових піразолін-тріазинів **3.1-3.3** на основі сполуки **1.2** та 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів як алкілюючих агентів.

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР. Для одержаних сполук спостерігаються два дублети метиліденових протонів вінільного фрагмента в ділянці 7,00 та 7,90 м.ч. Протони метиленової групи фрагмента CH₂CO характеризуються синглетом при 4,08-4,18 м.ч. (**2.1-2.9**) чи двома дублетами (**3.1-3.3**) в ділянці 4,35–4,80 м.ч. Протон амідної групи сполук **2.1-2.9** резонує у вигляді синглету при 9,60-10,47 м.ч., тоді як протон NH-групи тріазинного циклу утворює широкий синглет в ділянці 14,00 м.ч.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [18–22]. Для сполук **2.3, 2.4, 2.6, 2.7, 2.8** і **3.2** проводили вивчення протипухлинної активності (табл. 1) в концентрації 10⁻⁵ моль/л *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють



Таблиця 1. Протипухлинна активність сполук у концентрації 10⁻⁵ М

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин*	Мітотична активність, %
2.3	103,38	83,52÷137,17	UO-31 (рак нирок) HOP-92 (рак легень) T-47D (рак молочної залози)	83,74 83,52 89,66
2.4	99,53	74,81÷126,49	HOP-92 (рак легень) A549/ATCC (рак легень) 786-0 (рак нирок) T-47D (рак молочної залози) UACC-257 (меланома)	74,81 84,75 86,69 86,33 85,95
2.6	102,13	84,74÷116,93	UACC-257 (меланома) HOP-92 (рак легень)	84,74 89,37
2.7	102,48	88,15÷126,98	HOP-92 (рак легень) T-47D (рак молочної залози)	88,15 88,22
2.8	105,86	78,99÷131,06	T-47D (рак молочної залози) SNB-75 (рак ЦНС)	78,99 88,19
3.2	96,36	72,88÷135,68	NCI-H522 (рак легень) A549/ATCC (рак легень) HOP-92 (рак легень) RPMI-8226 (лейкемія) T-47D (рак молочної залози) MCF-7 (рак молочної залози) SK-MEL-5 (меланома) U251 (рак ЦНС)	72,88 72,90 80,08 79,70 75,08 81,46 81,44 82,73

Примітка. * – в таблиці наведено лінії клітин, відсоток росту яких при дії досліджуваних сполук не перевищував 90 %.

практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС). Експериментальні дані представлені як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на тлі речовин порівняно з контролем.

Загалом тестовані сполуки проявили незначну протипухлинну активність, або ж цитостимулювальний ефект із значеннями відсотка росту GP = 72,88-137,17 %. Однак можна відзначити селективність похідних до окремих клітинних ліній (табл. 1). Цікаво, що всі досліджувані сполуки характеризуються помірним ефектом в концентрації 10 мкМ на лінії раку легень HOP-92 (GP = 74,81–89,37 %) та раку молочної залози T-47D (GP = 75,08–89,66 %).

Експериментальна хімічна частина

Загальна методика синтезу 2-(5-оксо-6-арилвініл-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-арилацетамідів (**2.1-2.9**) та 3-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-арил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-онів (**3.1-3.3**). До суспензії 0,005 моль 3-меркапто-2H-[1,2,4]тріазин-5-ону **1.1-1.2** в 10 мл етанолу додають 0,005 моль гідроксиду калію в 5 мл етанолу та перемішують протягом 5 хв. До утвореного розчину додають 0,0055 моль відповідного арилхлороацетаміду чи 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанолу та кип'ятять протягом 3 год. Після охолодження розчину продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА–етанол (1:2).

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-о-толілацетамід (**2.1**). Вихід 80 %. Т.пл. 186–188 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,26с (3H, CH₃), 4,13с (2H, CH₂), 7,03-7,18м (3H, аром, =CH), 7,34-7,49м (5H, аром), 7,58д (2H, аром), 7,98д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 9,60с (1H, CONH), 14,13шс (1H, NH, тріазин).

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-м-толілацетамід (**2.2**). Вихід 85 %. Т.пл. 200–202 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,32с (3H, CH₃), 4,12с (2H, CH₂), 6,83д (1H, аром), 7,07-7,13м (2H, аром, =CH), 7,33-7,41м (5H, аром), 7,58д (2H, аром), 7,98д (1H, =CH, J = 16,2 Гц), 10,23с (1H, CONH), 14,09шс (1H, NH, тріазин).

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-п-толілацетамід (**2.3**). Вихід 85 %. Т.пл. 178–180 °С.

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-(4-метоксифеніл)ацетамід (**2.4**). Вихід 87 %. Т.пл. 180–182 °С.

2-(5-Оксо-6-стирил-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл)-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**2.5**). Вихід 87 %. Т.пл. 192–194 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4,13с

(2H, CH₂), 7,08д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 7,24-7,36м (5H, аром), 7,58-7,61м (4H, аром), 7,97д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 10,45с (1H, CONH), 14,09шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-о-толілацетамід (**2.6**). Вихід 85 %. Т.пл. 198–200 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,23с (3H, CH₃), 3,79с (3H, OCH₃), 4,18с (2H, CH₂), 6,96-7,23м (6H, =CH, аром), 7,43д (1H, аром), 7,60д (2H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 16,4 Гц), 9,70с (1H, CONH), 14,08шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-м-толілацетамід (**2.7**). Вихід 85 %. Т.пл. 204–206 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,28с (3H, CH₃), 3,79с (3H, OCH₃), 4,16с (2H, CH₂), 6,88-7,20м (5H, =CH, аром), 7,36-7,44м (2H, аром), 7,61д (2H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 16,2 Гц), 10,37с (1H, CONH), 14,04шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-(4-метоксифеніл)ацетамід (**2.8**). Вихід 85 %. Т.пл. 210-212 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,74с (3H, OCH₃), 3,81с (3H, OCH₃), 4,08с (2H, CH₂), 6,81-6,97м (5H, =CH, аром), 7,50шс (4H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 15,1 Гц), 10,01с (1H, CONH), 14,00шс (1H, NH, тріазин).

2-{6-[2-(4-Метоксифеніл)вініл]-5-оксо-2,5-дигідро-[1,2,4]тріазин-3-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**2.9**). Вихід 85 %. Т.пл. 216–218 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,80с (3H, OCH₃), 4,12с (2H, CH₂), 6,89-6,96м (3H, =CH, аром), 7,25д (2H, аром), 7,51-7,60м (4H, аром), 7,92д (1H, =CH, J = 16,2 Гц), 10,47с (1H, CONH), 14,03шс (1H, NH, тріазин).

3-{2-[5-(4-Хлорофеніл)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (**3.1**). Вихід 87 %. Т.пл. 190–192 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,14-3,20м (1H, CH₂CH), 3,81-3,96м (7H, CH₂CH, 2*OCH₃), 4,39д (1H, CH₂, J = 16,5 Гц), 4,68д (1H, CH₂, J = 16,5 Гц), 5,58-5,61м (1H, CH₂CH), 6,97-7,05м (5H, =CH, аром), 7,33-7,36м (4H, аром), 7,60д (2H, аром), 7,67д (2H, аром), 7,94д (1H, =CH, J = 16,0 Гц), 14,20шс (1H, NH, тріазин).

3-{2-[3,5-Біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (**3.2**). Вихід 87 %. Т.пл. 164–166 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,40-3,46м (1H, CH₂CH), 3,81с (3H, OCH₃), 3,89-3,96м (1H, CH₂CH), 4,35д (1H, CH₂, J = 16,3 Гц), 4,70д (1H, CH₂, J = 16,3 Гц), 5,60-5,62м (1H, CH₂CH), 6,90-6,98м (3H, =CH, аром), 7,28шс (4H, аром), 7,45д (2H, аром), 7,53д (2H, аром), 7,80д (2H, аром), 7,90д (1H, =CH, J = 16,0 Гц), 13,96шс (1H, NH, тріазин).

3-{2-[5-(4-Хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-6-[2-(4-метоксифеніл)вініл]-2H-[1,2,4]тріазин-5-он (**3.3**). Вихід 87 %. Т.пл. 160–162 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,30-3,35м (1H, CH₂CH), 3,81с (3H, OCH₃), 4,04дд (1H, CH₂CH,

J = 17,6 Гц, 12,0 Гц), 4,41д (1H, CH₂, J = 16,4 Гц), 4,77д (1H, CH₂, J = 16,4 Гц), 5,66дд (1H, CH₂CH, J = 12,0 Гц, 4,1 Гц), 6,90д (2H, аром), 6,97д (1H, =CH, J = 16,1 Гц), 7,32шс (3H, аром), 7,52-7,54м (4H, аром), 7,89-7,93м (4H, аром), 8,07-8,11м (3H, =CH, аром), 13,98шс (1H, NH, триазин).

Висновки. 1. Здійснено синтез нових похідних 1,2,4-триазину, в тому числі й триазин-піразолінів шляхом S-алкілювання 3-меркапто-2H-[1,2,4]триазин-5-ону арилхлороацетамидами чи 2-

хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонами.

2. Проведено *in vitro* скринінг протипухлинної активності синтезованих сполук в концентрації 10 мкмоль/л, результати якого свідчать про незначний вплив досліджуваних речовин на окремі лінії ракових клітин, зокрема на лінії недрібноклітинного раку легень HOP-92, NCI-H522 та A549/ATCC, раку молочної залози T-47D, раку нирок UO-31 та лейкемії RPMI-8226.

Література

1. Abdel-Rahman R. M. Chemistry of uncondensed 1,2,4-triazines: Part II sulfur containing 5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl moiety. An overview / R. M. Abdel-Rahman // *Phosphor. Sulfur Silicon*. – 2000. – Vol. 166. – P. 315–357.
2. Synthesis and antimicrobial activity of some nitrogen heterobicyclic systems. Part 3 / F. A. A. El-Mariah, H. A. Saad, H. A. Allimony, R. M. Abdel-Rahman // *Indian J. Chem.* – 2000. – Vol. 39B. – P. 36–41.
3. Salimon J. Synthesis, characterization and biological activity of some new 1,2,4-triazine derivatives / J. Salimon, N. Salih // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2010. – Vol. 2. – P. 1041–1045.
4. Antibacterial activity of CTBT (7-chlorotetrazolo[5,1-c]benzo[1,2,4]triazine) generating reactive oxygen species / H. Culakova, V. Dzugasova, Y. Gbelska, J. Subik // *Microbiological Research*. – 2013. – Vol. 168(3). – P. 147–152.
5. El-Sayed Ali T. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing 5,6-diphenyl-1,2,4-triazine moiety as potential antimicrobial agents / T. El-Sayed Ali // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44(11). – P. 4385–4392.
6. Sangshetti J. N. One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-1,2,4-triazines as antifungal agents / J. N. Sangshetti, D. B. Shinde // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 742–745.
7. Peri Aytac S. Synthesis of 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds / S. Peri Aytac, B. Tozkoparan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44(11). – P. 4528–4538.
8. Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives as potential anti-anxiety and anti-inflammatory agents / P. Mullick, S. A. Khan, T. Begum [et al.] // *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* – 2009. – Vol. 66. – P. 379–385.
9. Hosam A Saad Synthesis and anticancer activity of some new s-glycosyl and s-alkyl 1,2,4-triazinone derivatives / H. A. Saad, A. H. Moustafa // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16(7). – P. 5682–5700.
10. Discovery of the pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine nucleus as a new kinase inhibitor template / J. T. Hunt, T. Mitt, R. Borzilleri, J. Gullo-Brown // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 4054–4059.
11. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti-HIV and anticancer drugs. Part III / Z. El-Gendy, J. M. Morsy, H. A. Allimony, W. R. Abdel-Monem // *Pharmazie*. – 2001. – Vol. 56. – P. 376–383.
12. Abdel-Rahman R. M. Role of uncondensed 1,2,4-triazine compounds and related heterocyclic systems as therapeutic agents: A review / R. M. Abdel-Rahman // *Pharmazie*. – 2001. – Vol. 56. – P. 18–22.
13. Harkov S. Synthesis of 3S-substituted triazino[5,6-b]indoles and 4-thiazolidinone-triazino[5,6-b]indole hybrids with antitumor activity / S. Harkov, D. Havrylyuk, R. Lesylk // *Chemistry and chemical technology*. – 2013. – Vol. 7(4). – P. 381–389.
14. Гаврилюк Д. Я. Синтез та вивчення протипухлинної активності нових 5-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-оксоетиліден]-2,4-тіазолідиндіонів / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик // *Фармацевтичний журнал*. – 2009. – № 3. – С. 51–55.
15. Reaction of 4-Amino-1,2,4-triazines with phosphorus pentasulfide. Deamination during aromatization / M. M. Eid, M. A. Badawy, M. A. H. Ghazala, I. A. Yehia // *J. Heterocyclic Chem.* – 1983. – Vol. 20 (6). – P. 1709–1711.
16. Christophe A. Highly Efficient Synthesis of trans-*v,g*-Unsaturated β -Keto Amides / C. Allais, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Synthesis*. – 2009. – Vol. 15. – P. 2523–2530.
17. Гаврилюк Д. Я. Синтез та протипухлинна активність нових неконденсованих похідних піразоліну з 1,2,4-тріазольним та бензозольними фрагментами в молекулах / Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула, О. В. Вознюк, Р. Б. Лесик // *Фармацевтичний часопис*. – 2012. – № 4(24). – С. 7–11.
18. 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 Development Research*. – 1995. – Vol. 34. – P. 91–109.
19. 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.
20. Alley M. C. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M. C. Alley, D. A. Scudiero, P. A. Monks // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48. – P. 589–601.
21. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
22. <http://dtp.nci.nih.gov>

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-МЕРКАПТО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНА

О. В. Вознюк, Д. Я. Гаврилюк, И. Л. Демчук, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: на основе реакций S-алкилирования генерируемых *in situ* калийных солей 3-меркапто-2Н-[1,2,4]триазин-5-она с арилхлороацетамидами или 2-хлоро-1-(3,5-диарил-4,5-дигидропиразол-1-ил)-этанонами осуществлен синтез новых производных 1,2,4-триазина, в том числе – триазин-пиразолина. Структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР. Для шести синтезированных соединений осуществлен прескрининг противоопухолевой активности *in vitro*, по результатам которого установлено умеренную селективность действия исследуемых соединений на отдельные линии раковых клеток, в частности на линии рака легких HOP-92, NCI-H522 и A549/ATCC, рака молочной железы T-47D, рака почек UO-31 и лейкемии RPMI-8226 .

Ключевые слова: синтез, 1,2,4-триазины, пиразолины, алкилирование, противоопухолевая активность.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NEW 3-MERCAPTO-2H-[1,2,4]TRIAZINE-5-ONE DERIVATIVES

O. V. Voznyuk, D. Ya. Havrylyuk, I. L. Demchuk, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: the synthesis of novel 1,2,4-triazine and triazine-pyrazoline derivatives is proposed based on the S-alkylation reactions with potassium salts of 3-mercapto-2H-1,2,4-triazines and N-arylchloroacetamides or 2-chloro-1-(3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-ethanones. The structures of synthesized compounds were confirmed using the methods of ¹H NMR spectroscopy. The prescreening of the antitumor activity *in vitro* was performed for the six of the synthesized compounds. The tested compounds have displayed moderate selectivity on some cancer cell lines, especially on non-small cell lung cancer HOP-92, NCI-H522 and A549/ATCC, breast cancer T-47D, renal cancer UO-31 and leukemia RPMI-8226.

Key words: synthesis, 1,2,4-triazines, pyrazolines, alkylation, antitumor activity.

Отримано 18.03.14