

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

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ НЕКОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛІНУ З 1,2,4-ТРІАЗОЛЬНИМ ТА БЕНЗАЗОЛЬНИМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ

© Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. В. Вознюк, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: на основі реакцій S-алкілювання здійснено синтез нових похідних піразоліну з 1,2,4-тріазольним та бензазольними фрагментами в молекулах. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР спектроскопії. Для чотирьох синтезованих сполук здійснено прескринінг протипухлинної активності *in vitro*, за результатами якого сполуки 3a та 3c відібрано для детальних досліджень. Встановлено високу селективність дії досліджуваних сполук щодо окремих ліній ракових клітин, зокрема обидві речовини характеризуються найнижчими показниками ефективної концентрації на лінії меланоми MDA-MB-435. Здійснено COMPARE аналіз, результати якого не дозволяють однозначно передбачити механізм цитотоксичності тестованих сполук, що, ймовірно, свідчить про новий механізм реалізації антинеопластичної дії.

Ключові слова: синтез, піразоліни, бензазоли, протипухлинна активність, COMPARE аналіз.

Вступ. Поєднання піразолінового фрагмента з іншими гетероциклами є виправданим напрямком пошуку нових біологічно активних сполук, зокрема, протипухлинних агентів [9]. Наші дослідження дозволили встановити високу антимітотичну активність піразолін-тіазолідинових систем [1,5,13-15] та ідентифікувати високоактивну сполуку серед похідних піразоліну з 2-оксоіндоліновим фрагментом [12]. Логічним продовженням зазначеної тематики, на нашу думку, є поєднання піразолінового та бензазольних чи тріазольного фрагментів, похідні яких також характеризують протипухлинну активність [2-4,11].

Методи дослідження. Синтетична частина досліджень полягала у використанні піразолін-2-хлороетанонів, одержаних за відомими методиками [1] в реакціях S-алкілювання. Структуру синтезованих сполук підтверджено методами ¹H ЯМР-спектроскопії. Спектри ПМР знімали на приладі Varian Gemini 400, розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим (±0,3 %). Протиракову активність одержаних похідних вивчали в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program), Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [6-8,10,16].

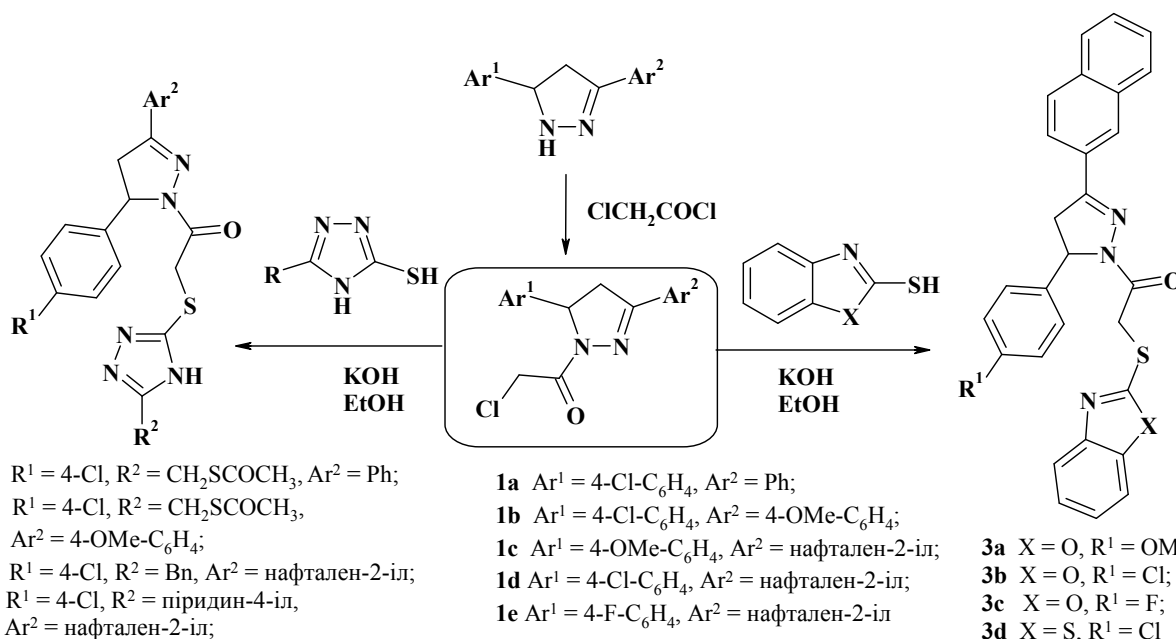
Результати й обговорення. З метою реалізації синтетичних досліджень як проміжні реагенти одержано піразолін-2-хлороетанони (1a-

1e) шляхом ацилювання відповідних піразолінів. Сполуки 1a-1e успішно використали як алкілюючі агенти у реакціях із калійними солями, генерованими *in situ*, 2-меркаптобензазолів та 3-меркапто-5-R-1,2,4-тріазолів. Такий підхід дозволив одержати з високими виходами неконденсовані похідні з піразоліновим та спорідненими гетероциклами 2a-2d, 3a-3d згідно з схемою.

Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР. Для одержаних неконденсованих систем спостерігають характерний субспектр піразолінового циклу з AMX-системою фрагмента CH₂CH, кожен з протонів якої є дублетом дублетів. Протони метиленової групи фрагмента CH₂CO характеризують синглет при 4.19 м.ч. (2a, 2b) чи два дублети (3a, 3b) в ділянці 4,70 – 4,96 м.ч.

Для сполук 2d, 3a-3c проводили вивчення протипухлинної активності (табл. 1) у концентрації 10⁻⁵ моль/л *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). Експериментальні дані представлено як відсоток росту клітин ліній раку (GP) на фоні речовин порівняно з контролем. Слід відзначити, що поєднання піразолінового фрагмента з бензоксазольним фрагментом є виправданим напрямком пошуку нових протипухлинних агентів, про що свідчать результати прескринінгу тестованих сполук. Встановлено, що зазначені похідні мають високу селективність дії на

Схема



окремі лінії ракових клітин. Так, сполука **3b** проявила цитотоксичну дію на лінії CCRF-CEM (Лей-

кемія), NCI-H522 (Рак ЦНС), LOX IMVI (Меланома), MALME-3M (Меланома).

Таблиця 1. Цитотоксичність сполук у концентрації 10^{-5} М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Протипухлинна активність на 60 лініях ракових клітин у концентрації 10,00µM			
	середнє значення активності, %	діапазон активності, %	найбільш чутливі лінії	відсоток росту чутливих ліній
2d	83,23	49,35 – 105,39	CAKI-1 (Рак нирок)	49,35
3a	62,12	1,52 – 100,23	MDA-MB-435 (Меланома) SR (Лейкемія) SNB-75 (Рак ЦНС)	1,52 22,03 16,02
3b	76,74	-34,47 – 108,54	CCRF-CEM (Лейкемія) NCI-H522 (Рак ЦНС) LOX IMVI (Меланома) MALME-3M (Меланома)	-34,47 -22,81 -23,79 -16,60
3c	61,40	0,24 – 106,55	MALME-3M (Меланома) MCF7 (Рак молочної залози)	0,24 17,65

За результатами прескрінингу сполуки **3a** та **3c** відібрані для ґрунтовного *in vitro* скрінингу, який полягав у вивченні активності речовини у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні ($100\mu\text{M}$ - $0,01\mu\text{M}$) [6–8,10,16]. У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри: 1) GI_{50} – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії (ефективне інгібування росту); 2) TGI – концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин (цитостатичний ефект); 3) LC_{50} – концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин (цитотоксична дія).

У результаті проведених досліджень сполука **3a** проявила цитостатичний ефект на 19 лініях клітин, який був найсильніше виражений на лінії меланоми MDA-MB-435 ($\text{GI}_{50} = 1,87\mu\text{M}$). Водночас сполука **3c** проявила високу інгібуючу ак-

тивність щодо 31 ($\text{GI}_{50} < 10\mu\text{M}$) із 46 ліній пухлинних клітин (табл. 2). Слід відзначити високу селективність дії сполуки **3c** до окремих клітинних ліній, а саме її цитостатичний ефект на лінії меланоми MDA-MB-435 ($\text{GI}_{50} = 2,07\mu\text{M}$, TGI = $8,36\mu\text{M}$), раку нирок A498 ($\text{GI}_{50} = 1,87\mu\text{M}$) та раку молочної залози MCF-7 ($\text{GI}_{50} = 1,57\mu\text{M}$).

З метою встановлення можливого механізму протипухлинної активності високоактивних сполук проведено COMPARE аналіз, котрий полягав у порівнянні експериментальних значень параметрів GI_{50} і TGI досліджуваних сполук та відомих протипухлинних агентів [16]. Одержані результати коефіцієнта кореляції Пірсона (PCC) не дозволяють однозначно передбачити механізм цитотоксичності тестованих сполук (табл. 3). Найвищі показники кореляції встанов-

Таблиця 2. Результати ґрунтового скринінгу протипухлинної активності сполук **3a** та **3c**

Захворювання	Лінія клітин	3a		3c	
		GI ₅₀ (μM)	TGI (μM)	GI ₅₀ (μM)	TGI (μM)
MG MID		52,8	96,5	49,51	98,5
Лейкемія	CCRF-CEM	5,69	29,2	5,96	>100,0
	HL-60 (TB)	-	-	5,01	>100,0
	RPMI-8226	-	-	5,49	>100,0
	SR	-	-	3,08	>100,0
Рак легень	A549/ATCC	-	-	6,96	>100,0
	EKVX	-	-	6,81	>100,0
	HOP-62	21,2	>100,0	-	-
	NCI-H460	6,21	>100,0	4,45	>100,0
Рак товстої кишки	NCI-H522	4,82	55,2	3,92	>100,0
	COLO 205	-	-	7,54	>100,0
	HCT-116	7,24	>100,0	7,46	>100,0
	HCT-15	-	-	9,27	>100,0
	HT29	-	-	4,85	>100,0
	KM12	4,66	>100,0	3,02	>100,0
Рак ЦНС	SW-620	-	-	4,65	>100,0
	SF-295	5,36	>100,0	5,15	>100,0
	SNB-75	4,40	>100,0	3,20	>100,0
Меланома	LOX IMVI	4,92	20,6	-	-
	MALME-3M	10,3	>100,0	7,07	>100,0
	M14	-	-	6,78	>100,0
	MDA-MB-435	1,87	-	2,07	8,36
	SK-MEL-2	-	-	6,57	>100,0
	SK-MEL-5	5,48	>100,0	6,62	>100,0
Рак яєчників	IGROV1	12,4	>100,0	9,61	>100,0
	OVCAR-3	3,94	>100,0	3,89	>100,0
	OVCAR-4	76,1	>100,0	8,92	>100,0
	NCI/ADR-RES	3,44	>100,0	3,24	>100,0
Рак нирок	A498	-	-	1,87	>100,0
	CAKI-1	-	-	6,48	>100,0
	RXF 393	31,9	>100,0	-	-
Рак молочної залози	MCF7	3,52	>100,0	1,57	>100,0
	HS 578T	9,69	>100,0	7,94	>100,0
	T-47D	-	-	8,37	>100,0

Таблиця 3. Результати COMPARE аналізу сполук **3a** та **3c**

Сполука	Параметр активності	PCC	Стандартний агент	Механізм дії
3a	TGI	0.635	6-меркаптопурин	Інгібітор синтезу ДНК шляхом блокування утворення пуринових нуклеотидів
		0.63	макбецин II	Інгібітор хітшокового протеїну Hsp90
		0.628	гідразинсульфат	Інгібітор моноамінооксидазної активності
		0.602	L-бутіонін сульфохімін	Інгібітор γ-глутамілцистеїн синтетази
3c	TGI	0.661	5-азадеоксицитидин	Індуктор селективної деградації ДНК-метилтрансферази-1

лено на рівні цитостатичного ефекту (TGI) до 6-меркаптопурину (для сполуки **3a**) та 5-азадеоксицитидину (для сполуки **3c**).

Експериментальна хімічна частина

Загальна методика синтезу 1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-2-(5-R-4H-[1,2,4]тріазол-3-

ілсульфаніл)-етанонів (2a-2d) та 2-(бензазол-2-ілсульфаніл)-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанонів (3a-3d). До суспензії 0,005 моль відповідного 2-меркаптобензокс(ті)азолу чи 3-меркапто-5-R-1,2,4-тріазолу в 10 мл етанолу додають 0,005 моль гідроксиду калію в 5 мл ета-

нолу та перемішують протягом 5 хв. До утвореного розчину додають 0,0055 моль відповідного 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-етанону (1a-1e) та кип'ятять протягом 3 год. Після охолодження розчину продукт відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

Естер S-(5-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілметил)тіооцтової кислоти (2a). Вихід 79 %. Тпл. 140-141 °С. ЯМР ¹Н, δ, м.ч.: 2,18с (3Н, СН₃), 3,13дд (1Н, СН₂СН, J = 18,0 Гц, 4,8 Гц), 3,34с (2Н, СН₂), 3,84дд (1Н, СН₂СН, J = 18,0 Гц, 11,6 Гц), 4,19с (2Н, СОСН₂), 5,53дд (1Н, СН₂СН, J = 11,6 Гц, 4,8 Гц), 7,24д, 7,39д (4Н, С₆Н₄, J = 8,3 Гц, 4-Cl-С₆Н₄), 7,49т, 7,79-7,85м (5Н, С₆Н₅), 12,45шс (1Н, NH).

Естер S-(5-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетилсульфаніл}-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілметил)тіооцтової кислоти (2b). Вихід 87 %. Тпл. 221-223 °С. ЯМР ¹Н, δ, м.ч.: 2,18с (3Н, СН₃), 3,14дд (1Н, СН₂СН, J = 17,8 Гц, 4,5 Гц), 3,34с (2Н, СН₂), 3,81с (3Н, ОСН₃), 3,84дд (1Н, СН₂СН, J = 17,8 Гц, 11,7 Гц), 4,19с (2Н, СОСН₂), 5,54дд (1Н, СН₂СН, J = 11,7 Гц, 4,5 Гц), 7,01д, 7,70д (4Н, С₆Н₄, J = 8,6 Гц, 4-ОСН₃-С₆Н₄), 7,24д, 7,39д (4Н, С₆Н₄, J = 8,3 Гц, 4-Cl-С₆Н₄), 12,47шс (1Н, NH).

2-(5-Бензил-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (2c). Вихід 76 %. Тпл. 152-154 °С.

1-[5-(4-Хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-(5-піридин-4-іл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілсульфаніл)-етанон (2d). Вихід 72 %. Тпл. 194-196 °С.

2-(Бензоксазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-метоксифеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3a). Вихід 85 %. Тпл. 192-194 °С. ЯМР

¹Н, δ, м.ч.: 3,36дд (1Н, СН₂СН, J = 17,8 Гц, 4,6 Гц), 3,79с (3Н, ОСН₃), 4,04дд (1Н, СН₂СН, J = 17,8 Гц, 11,7 Гц), 4,71д, 4,94д (2Н, С₆Н₄, J = 16,3 Гц, СОСН₂), 5,68дд (1Н, СН₂СН, J = 11,7 Гц, 4,6 Гц), 7,04д, 7,32-7,40м, 7,58-7,66м, 7,96-8,06м, 8,34с (15Н, аром.).

2-(Бензоксазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3b). Вихід 80 %. Тпл. 181-183 °С. ЯМР ¹Н, δ, м.ч.: 3,36дд (1Н, СН₂СН, J = 17,9 Гц, 4,6 Гц), 4,03дд (1Н, СН₂СН, J = 17,9 Гц, 11,8 Гц), 4,70д, 4,96д (2Н, С₆Н₄, J = 16,2 Гц, СОСН₂), 5,67дд (1Н, СН₂СН, J = 11,8 Гц, 4,6 Гц), 7,30-7,36м, 7,57-7,67м, 7,96-7,99м, 8,07д, 8,23с (15Н, аром.).

2-(Бензоксазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-фторофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3c). Вихід 78 %. Тпл. 168-170 °С.

2-(Бензтіазол-2-ілсульфаніл)-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-етанон (3b). Вихід 69 %. Тпл. 152-153 °С.

Висновки. 1. Здійснено синтез нових похідних піразоліну з 1,2,4-тріазольним та бензозольними фрагментами в молекулах шляхом S-алкілювання калійних солей 3-меркапто-5-R-1,2,4-тріазолів та меркаптобензозолів відповідними піразолін-2-хлороетанолами.

2. Проведено скринінг протипухлинної активності *in vitro*, який дозволив ідентифікувати дві високоактивні сполуки (3a та 3c) та встановити їх селективність дії щодо окремих ліній ракових клітин з найбільш вираженим впливом на лінію меланоми MDA-MB-435.

3. На основі здійсненого COMPARE аналізу не вдалось однозначно передбачити механізм цитотоксичності тестованих сполук, що, ймовірно, свідчить про новий механізм реалізації антинеопластичної дії.

Література

1. 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.
2. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідрозонів бензозол-2-тіоацетатних кислот / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53-58.
3. Синтез і попередня оцінка фармакологічного потенціалу похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом в молекулах / Л. М. Мосула, Д. Я. Гаврилюк, Г. В. Казьмірчук [та ін.] // Фармацевтичний журнал – 2009. – № 1. – С. 54-60.
4. Патент на корисну модель № 32670 Україна. С07D 277/00. 2-{2-[3-(Бензтіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-4-хлорфенокси}-N-(4-метоксифеніл)-ацетамід, що виявляє протипухлинну

активність / Мосула Л. М., Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б., Гаврилюк Д. Я.; заявл. 11.01.2008; опубл. 26.05.2008, Бюл. № 10.

5. Патент на корисну модель № 69857 Україна. С07D 277/08. 3-{2-[5-(3,5-Діарил)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-4-оксо-4Н-тіазол-5-іліден}-1,3-дигідроіндол-2-они, що виявляють протипухлинну активність / Гаврилюк Д. Я., Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б., Роман О. М.; заявл. 01.12.2011; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 19.

6. 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.

7. 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 [et al.] // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.

8. 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.
9. Shaaban M. R. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines / M. R. Shaaban, A. S. Mayhoub, A. M. Farag // *Expert Opin. Ther. Patents*. – 2012. – Vol. 22, Iss.3. – P. 253–291.
10. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.
11. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 5012–5021.
12. Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2011. – Vol. 344. – P. 514–522.
13. Synthesis of new 4-azolidinones with 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole moiety and evaluation of their antitumor activity in vitro / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska*. – Lublin, Polonia. – 2010. – Vol. XXIII, № 3 (21). – P. 107–110.
14. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, Iss. 4. – P. 1396–1404.
15. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky, D. V. Kaminsky [et al.] // *Biopolymers and cell*. – 2011. – Vol. 27, №. 2. – P. 107–117.
16. <http://dtp.nci.nih.gov>

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНА С 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫМ И БЕНЗАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ В МОЛЕКУЛАХ

Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. В. Вознюк, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹*Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского*

Резюме: на основе реакций S-алкилирования предложен метод синтеза новых производных пиразолина с 1,2,4-триазольным и бензазольными фрагментами в молекулах. Структура синтезированных веществ подтверждена спектрами ПМР. Осуществлен прескрининг противоопухолевой активности четырех производных, по результатам которого соединения **3a** и **3c** отобраны для дальнейших исследований. Установлена селективность действия исследуемых соединений на отдельные линии раковых клеток с наиболее выраженным эффектом на линию меланомы MDA-MB-435. Проведен COMPARE анализ, результаты которого не позволяют предвидеть механизм действия тестируемых соединений, что, по-видимому, может свидетельствовать о новом механизме реализации антинеопластической активности.

Ключевые слова: синтез, пиразолины, бензазолы, противоопухолевая активность, COMPARE анализ.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NON-CONDENCED PYRAZOLINE DERIVATIVES WITH 1,2,4-TRIAZOLE AND BENZOAZOLE FRAGMENTS IN MOLECULES

D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula, O. V. Voznyuk, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Тernopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the synthesis of novel non-condensed pyrazoline derivatives with 1,2,4-triazole and benzoazole fragments are proposed based on the S-alkylation reactions. The structures of synthesized compounds were confirmed using the methods of ¹H NMR spectroscopy. The evaluation of antitumor activity of four compounds allowed us to identify the highly active conjugates **3a** and **3c** with selective influence on some tumor cell lines, especially on MDA-MB-435 (melanoma). COMPARE analysis was performed for active compounds, however obtained results didn't allow to distinguish cytotoxicity mechanism of tested compounds with high probability, which may indicate their unique mode of anticancer action.

Key words: synthesis, pyrazolines, benzoazoles, antitumor activity, COMPARE analysis.