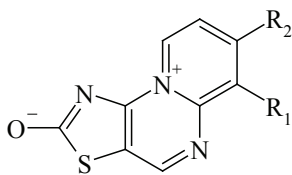
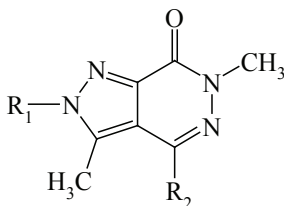
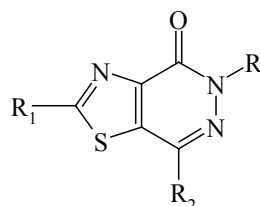


УДК 547.789.6

С.А.ДЕМЧЕНКО, провідний інженер, Л.С.БОБКОВА, головний наук. співроб., канд. хім. наук
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»**СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 2,5,7-ЗАМІЩЕНИХ
[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИДАЗИН-4(5H)-ОНІВ****Ключові слова:** [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они, 2,5,7-заміщені похідні, протипухлинна активність

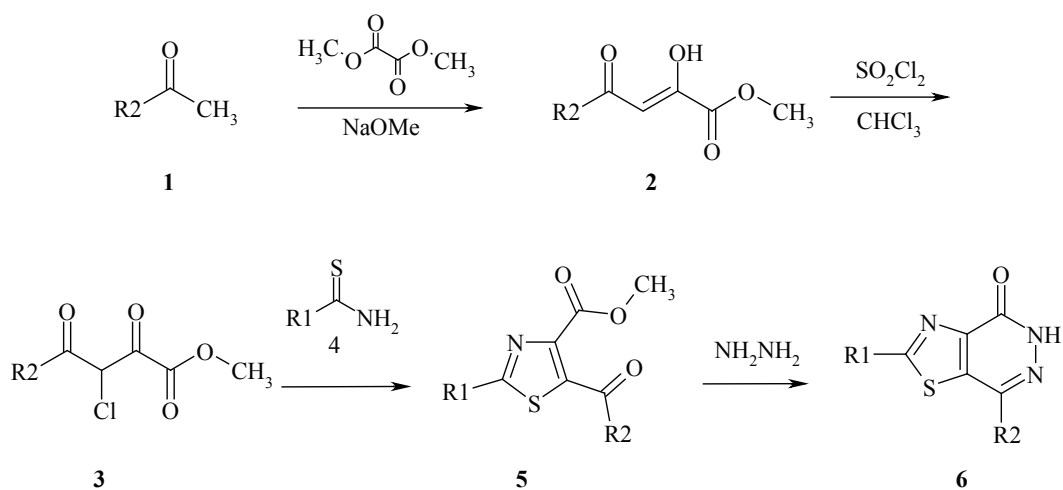
Сьогодні для лікування пухлинної хвороби та досягнення паліативного ефекту, що приводить до зменшення пухлини і відповідно до клінічної ремісії, застосовують понад 40 протипухлинних препаратів, активних при різних формах злоякісних утворень. При цьому виражений клінічний ефект становить від 20 % до 80 %. Підвищення ефективності хіміотерапії пухлинної хвороби в першу чергу пов'язано із створенням нових, ефективних протипухлинних препаратів. Значний інтерес становлять конденсовані похідні тіазолу та піридазину. Зокрема, 2-окси-3-тіазоліно[4,5-d]-4-R₂-піримідо[1,2-b]піримідини, для яких встановлено мезойонні структури (А), привертають увагу властивим їм комплексом активностей: антимікробних, противірусних, протипухлинних [6]. Досліджено протипухлинну активність похідних 7Н-піразоло[3,4-d]піримідин-7-онів (В) [7,8]. Серед сполук, що виявляють протипухлинну активність, нами синтезовані конденсовані похідні тіазолу - 2,5,7-заміщені [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они (С).

**А****В****С**

Метою даної роботи був синтез та дослідження протипухлинної активності 2,5,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів.

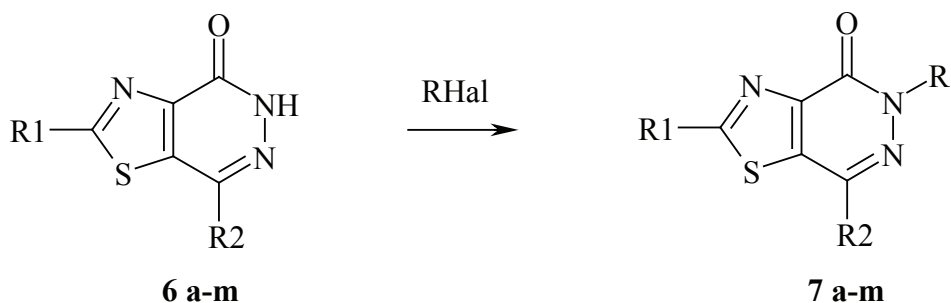
Результати дослідження та їх обговорення

Похідні [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-ону одержують з високими виходами при використанні відомих синтетичних підходів у кілька стадій (схеми 1, 2) [1–5]. Вихідними речовинами для отримання цільових продуктів (7) були 2,7-заміщені [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-они (6), взаємодія яких з відповідними алкілюючими агентами, що перебігає за амідним атомом азоту піридазинового циклу, приводить до 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів (схема 2).



С х е м а 1

Синтез 2,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів



С х е м а 2

Синтез 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5*H*)-онів

де:	R	R1	R2
7a	2-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил
7b	3-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил
7c	NH ₂ C(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₅	тієніл
7d	C ₆ H ₅ N [CH-(CH ₃) ₂]C(O)CH ₂ -	CH ₃	фурил
7e	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	тієніл
7f	4-CF ₃ OC ₆ H ₄ NH C(O)CH ₂ -	CH ₃	фурил
7g	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ NHC(O)CH ₂ -	CH ₃	тієніл
7h	C ₆ H ₅ CH ₂ NH C(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	тієніл
7i	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ C(O)CH ₂ -	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	феніл
7j	2-Me-6-Et-C ₆ H ₃ NHC(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₅	фурил
7k	3-FC ₆ H ₅ NH C(O) CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил
7l	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH C(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	тієніл
7m	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ NHC(O)CH ₂ -	N(CH ₂) ₄	фурил

Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР ¹H-спектроскопії та хромато-мас-спектрометричним аналізом.

Для визначення протипухлинної активності 2,5,7-заміщених похідних [1,3]

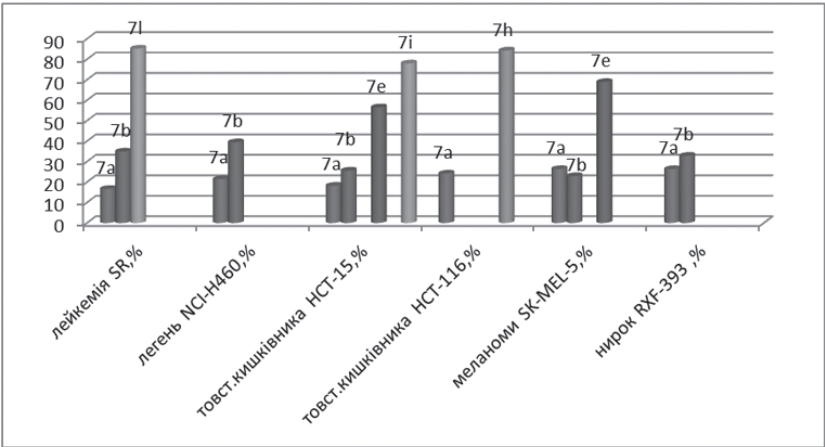
тіазоло[4,5-d]піридазин-4(5H)-онів проведено *in vitro* дослідження на 60 лініях ракових клітин (лейкемії, легень, товстого кишечника, ЦНС, меланоми, яєчників, нирок, простати, молочної залози) при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л за стандартною процедурою оцінки мітотичної активності нових потенційних біологічно активних сполук, виконаних в Національному інституті раку (National Cancer Institute of Health, USA) в рамках «Development Therapeutic Program». Основною метою досліджень *in vitro* є оцінювання прямого цитотоксичного ефекту потенційних протипухлинних сполук та виявлення можливої диференційної чутливості пухлинних клітин людини різного генезу до сполук, що вивчаються. Визначення проводили високочутливим флюорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник – сульфородамін Б) через 48 год опромінення клітини з тестованою сполукою. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку у порівнянні з контролем. В умовах експерименту заявлені сполуки в концентрації 10⁻⁵ моль/л виявили здатність пригнічувати ріст клітин раку, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (таблиця).

Протипухлинна активність сполук *in vitro* на найбільш чутливих лініях клітин раку (всього 60 ліній клітин) при дії речовин у концентрації 10⁻⁵ моль/л

Шифр сполук (7)	Діапазон мітотичної активності для найбільш чутливих ліній клітин , % (кількість чутливих ліній клітин)	Найбільш чутливі лінії клітин (мітотична активність, %)
a	16,59 – 61,54 (32)	<u>Лейкемії</u> : SR (16.59%); MOLT-4 (34.51%); K-562 (38.46%); CCRF-CEM (45.54%); HL-60 (TB) (53.78%); RPMI-8226 (55.90%). <u>Легень</u> : NCI-H460 (21.40%); A549/ATCC (37.65%); NCI-H226 (45.75%); HOP-62 (52.14%). <u>Товстого кишечника</u> : HCT-15 (18.17%); HCT-116 (24.14%); HT29 (33.05%); KM12 (48.68%); SW-620 (56.96%); COLO205 (57.08%). <u>ЦНС</u> : SF-53 (33.13%); U251 (35.58%); SF-295 (50.29%); SNB-19 (51.08%); SF-26 (52.21%). <u>Меланоми</u> : SK-MEL-5 (26.34%); LOX IMVI (35.66); UACC-62 (54.66%). <u>Яєчників</u> : OVCAR-8 (49.91%); IGROV1 (56.14%). <u>Нирок</u> : RXF-393 (26.31%); TK-104 (44.00%); CAKI-1 (48.67%); 786-0 (49.24%). <u>Простати</u> : PC-3 (61.54%). <u>Молочної залози</u> : MCF7 (44.69%).
b	22,88 – 72,05 (26)	<u>Лейкемії</u> : SR (34,87%); K-562 (48,65%); MOLT-4 (49,55%); CCRF-CEM (51,42%); RPMI-8226 (63,50%). <u>Легень</u> : NCI-H460 (39,41%); NCI-H226 (52,58%); A549/ATCC (59,41%). <u>Товстого кишечника</u> : HCT-15 (25,56%); HCT-116 (37,17%); HT29 (61,69%); COLO205 (62,63 %). <u>ЦНС</u> : U251 (50,33%); SF-539 (53,07%); SF-268 (68,97%). <u>Меланоми</u> : SK-MEL-5 (22,88%); LOX IMVI (54,57%); UACC-62 (72,05%). <u>Яєчників</u> : OVCAR-8 (63,47%); NCI/ADR-RES (63.86%). <u>Нирок</u> : RXF-393 (32.82%); TK-10 (58.17%); 786-0 (70.52%). <u>Простати</u> : PC-3 (62.22%); <u>Молочної залози</u> : MDA-MB-468 (53.47%); MCF7 (66.47%)

c	58,43 – 84,59 (7)	Лейкемії: <i>K-562</i> (58.43%); <u>Товстого кишечника</u> : <i>HT29</i> (74.45%); <u>ЦНС</u> : <i>SF-539</i> (84.59%); <u>Меланоми</u> : <i>UACC-62</i> (81.84%); <i>LOX IMVI</i> (82.47%); <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (65.76%); <u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (81.86%).
d	77,22 - 80,27 (2)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (80.27%). <u>Нирок</u> : <i>UO-31</i> (77.22%);
e	56,46 – 85,54 (16)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (61.71%); <i>RPMI-8226</i> (78.92%); <i>K-562</i> (84.55%); <i>SR</i> (84.55%); <i>MOLT-4</i> (85.45%); <i>CCRF-CEM</i> (85.54%). <u>Легень</u> : <i>NCI-H460</i> (84.30%). <u>Товстого кишечника</u> : <i>HCT-15</i> (56.46%); <i>HT29</i> (73.34%); <i>HCN-116</i> (85.50%). <u>Меланоми</u> : <i>SK-MEL-5</i> (68.86%). <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (77.00%); <i>A498</i> (77.53%); <i>786-0</i> (79.87%); <i>RXF 393</i> (80.81%). <u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (84.02%).
f	68,40 (1)	<u>Товстого кишечника</u> : <i>TK-10</i> (68.40%).
g	69,35 (1)	<u>Товстого кишечника</u> : <i>TK-10</i> (69.35%).
h	77,03 – 84,28 (5)	Лейкемії: <i>MOLT-4</i> (77.03%); <i>CCRF-CEM</i> (80.72%); <i>HL-60(TB)</i> (83.06%). <u>Товстого кишечника</u> : <i>HCT-116</i> (84.28%); <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (80.07%).
i	61,13 – 84,81 (3)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (61.13%); <u>Товстого кишківника</u> : <i>HCT-15</i> (77.97%); <u>ЦНС</u> : <i>SF-539</i> (84.81%).
j	79,48 – 83,61 (2)	Лейкемії: <i>HL-60(TB)</i> (83.61%); <u>Нирок</u> : <i>TK-10</i> (79.48%).
k	80,18 – 84,54 (2)	<u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (80.18%); <i>MDA-MB-231/ATCC</i> (84.54%).
l	85,18 – 85,47 (2)	Лейкемії: <i>SR</i> (85.18%); <u>Молочної залози</u> : <i>MCF7</i> (85.47%)..
m	85,63 (1)	Лейкемії: <i>MOLT-4</i> (85.63%).

Як свідчать представлені результати, кращими показниками пригнічення росту клітин раку характеризуються сполуки **7a,b** (на 32 та 26 лініях клітин мітотична активність перебуває в діапазоні 16,59 – 61,54 % та 22,88 – 72,05 % відповідно). При цьому вплив цих сполук на такі лінії злоякісних клітин, як SR (лейкемія), SK-MEL-5 (меланома), RXF-393 (нирки) характеризується найменшими значеннями відсотка їх росту. Заміна арильних замісників в положенні 5 гетероциклічної системи (**7a,b**) на алкільний (**7e**), алкіламідний (**7l**) або ариламідний (**7d,f-k,m**) призводить до зниження чутливості клітин раку. Порівняння рівнів мітотичної активності досліджуваних сполук вказує на значний вплив замісника в положенні 5 базового гетероциклу на їх специфіку та величину ефекту (рисунок).



Діаграма порівняння мітотичної активності сполук 7a,b та 7e,l,h

Експериментальна хімічна частина

Сpektри ЯМР ^1H знімали «Varian Gemini 400» (400 МГц), внутрішній стандарт – ТМС, розчинник – DMSO-d_6 . Хромато-мас-спектрометричний аналіз (LC/MS) проведено на приладі «Agilent 1100» (США) з використанням хімічного методу іонізації. За даними аналізу чистота всіх одержаних сполук перевищувала 95 %.

Загальна методика синтезу 2,5,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-онів (7). До розчину 0,001 моль (0,249 г) сполуки 6 в 10 мл сухого ДМФА додавали 0,002 моль (0,276 г) калію карбонату. Потім додавали 0,001 моль алкілюючого реагенту. Нагрівали на водяній бані 2 год. Охолоджували і виливали в 100 мл охолодженої води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали гарячою водою. Перекристалізовували із суміші ДМФА:етанол (1:1).

5-(2-Флуоробензил)-7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-он (7а). Вихід – 76 %. $T_{\text{пл}}$ (180-2) °С. Знайдено, %: N 14.0, S 8.23, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: N 14.13, S 8.09. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.09 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.57 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 5.42 (с, 2Н, CH_2), 7.10 – 7.36 (м, 4Н, C_6H_4), 6.68 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 6.92 (д, 1Н, $J = 3.6$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7.88 (д, $J = 1.6$ Гц, 1Н, 5-СН, фурил-2).

5-(3-Хлоробензил)-7-(2-фурил)-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-он (7б). Вихід – 81 %, $T_{\text{пл}}$ (197-8) °С. Знайдено, %: N 13.8, S 7.73, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: N 13.57, S 7.77. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.10 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.61 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 5.45 (с, 2Н, CH_2), 7.13 – 7.48 (м, 4Н, C_6H_4), 6.65 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 6.91 (д, 1Н, $J = 4.0$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7.86 (д, $J = 1.6$ Гц, 1Н, 5-СН, фурил-2).

2-(4-Оксо-2-піперидин-1-іл-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл)ацетамід (7с). Вихід – 55 %, $T_{\text{пл}}$ (270-2) °С. Знайдено, %: N 18.6, S 16.9, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: N 18.65, S 17.08. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 1.70 (уш.с, 6Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.69 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.70 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 7.18-7.68 (м, 5Н, NH_2 , тієніл-2).

2-[7-(2-Фурил)-2-метил-4-оксо[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл]-N-ізопропіл-N-фенілацетамід (7д). Вихід – 83 %, $T_{\text{пл}}$ (230-1) °С. Знайдено, %: N 13.5, S 7.66, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: N 13.72, S 7.85. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 1.08 (д, $J = 6.8$ Гц, 6Н, $(\text{CH}_3)_2$), 2.90 (с, 3Н, CH_3), 4.49 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 4.83 (м, 1Н, СН), 6.70 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 7.02 (д, 1Н, $J = 4.0$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7.40 - 7.57 (м, 5Н, Ph), 7.87 (д, $J = 1.6$ Гц, 1Н, 5-СН, фурил-2).

5-Пропіл-2-піролідин-1-іл-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5Н)-он (7е). Вихід – 65 %, $T_{\text{пл}}$ (214-5) °С. Знайдено, %: N 16.1, S 18.4, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: N 16.17, S 18.51. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 0.96 (т, $J = 7.4$ Гц, 3Н, CH_3 , н-пропіл), 1.81 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2Н, CH_2 н-пропіл), 2.10 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.59 (уш.с, 4Н, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 2Н, N-CH_2 , н-пропіл), 7.16 – 7.20 (м, 1Н, 4-СН, тієніл-2), 7.51 (д, $J = 3.7$ Гц, 1Н, 3-СН, тієніл-2), 7.65 (д, $J = 5.1$ Гц, 1Н, 5-СН, тієніл-2).

2-[7-(2-Фурил)-2-метил-4-оксо[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл]-N-[4-(трифлуорометокси)феніл]ацетамід (7ф). Вихід – 81 %, $T_{\text{пл}}$ (255-7) °С. Знайдено, %: N 12.6, S 7.24, $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: N 12.44, S 7.12. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.92 (с, 3Н, CH_3), 5.07 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 6.74 (м, 1Н, 4-СН, фурил-2), 7.08 (д, 1Н, $J = 3.6$ Гц, 3-СН, фурил-2), 7.28 и 7.69 (дд, $J = 9.2$ Гц, 4Н, C_6H_4 -пара), 7.94 (д, $J = 2.0$ Гц, 1Н, 5-СН, фурил-2), 10.5 (с, 1Н, NH).

N-(2,4-Диметоксифеніл)-2-(2-метил-4-оксо-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4Н)-іл)ацетамід (7г). Вихід – 88 %, $T_{\text{пл}}$ (165-7) °С. Знайдено, %: N 12.7, S 14.3, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$. Обчислено, %: N 12.66, S 14.49. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.93 (с, 3Н, CH_3), 3.76 (с, 3Н, OCH_3), 3.85 (с, 3Н, OCH_3), 5.09 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 6.44 – 7.76 (м, 6Н, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}+\text{C}_6\text{H}_3$), 9.32 (с, 1Н, NH).

N-Бензил-2-(4-оксо-2-піролідин-1-іл-7-тіофен-2-іл-4Н-тіазоло-[4,5-*d*]піридазин-5-іл)ацетамід (7h). Вихід – 78 %, $T_{\text{пл}}$ (241-3) °С. Знайдено, %: N 15.3, S 14.3,

$C_{22}H_{21}N_5O_2S_2$. Обчислено, %: *N* 15.51, *S* 14.20. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 2.10 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.59 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.34 (д, 2H, $J = 5.8$ Гц, CH_2-NH), 4.82 (с, 2H, CH_2-CO), 7.23 – 7.34 (м, 5H, Ph), 7.20 (м, 1H, 4-CH, тієніл-2), 7.54 (д, 1H, $J = 3.7$ Гц, 3-CH, тієніл-2), 7.67 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц, 5-CH, тієніл-2), 8.62 (т, 1H, $J = 5.8$ Гц, NH).

5-[2-(3,4-Диметоксифеніл)-2-оксоетил]-2-морфолін-4-іл-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-он (**7i**). Вихід – 70 %, $T_{пл}$ (160-2) °C. Знайдено, %: *N* 11.5, *S* 6.34, $C_{25}H_{24}N_4O_5S$. Обчислено, %: *N* 11.37, *S* 6.51. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 3.67 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 3.77 (уш.с, 4H, $-CH_2OCH_2-$), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 5.72 (с, 2H, CH_2-CO), 7.07 – 7.76 (м, 8H, Ph+ C_6H_5).

N-(2-Етил-6-метилфеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піперидин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (**7j**). Вихід – 67 %. $T_{пл}$ (268-70) °C. Знайдено, %: *N* 14.8, *S* 6.65, $C_{25}H_{27}N_5O_3S$. Обчислено, %: *N* 14.66, *S* 6.71. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 1.15(т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_3), 2.12 (уш.с, 6H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2.20(с, 3H, CH_3), 2.58 (кв, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 3.70 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.97 (с, 2H, CH_2-CO), 7.04 – 7.12 (м, 3H, C_6H_5), 6.67 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.98 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.82 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 9.45 (с, 1H, NH).

N-(3-Флуорофеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (**7k**). Вихід – 85%, $T_{пл}$ (265-6) °C. Знайдено, %: *N* 16.1, *S* 7.43, $C_{21}H_{18}FN_5O_3S$. Обчислено, %: *N* 15.94, *S* 7.30. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 2.12 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.60 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.98 (с, 2H, CH_2-CO), 6.81 – 7.56 (м, 4H, C_6H_4), 6.67 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.97 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.84 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 10.5 (с, 1H, NH).

2-(4-Оксо-2-піролідин-1-іл-7-тієн-2-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-(4H)-іл)-*N*-пропілацетамід (**7l**). Вихід – 70 %, $T_{пл}$ (235-7) °C. Знайдено, %: *N* 17.5, *S* 15.7, $C_{18}H_{21}N_5O_2S_2$. Обчислено, %: *N* 17.36, *S* 15.89. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 0.90 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3 , н-пропіл), 1.47 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H, CH_2 н-пропіл), 2.10 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.07 (кв, $J = 6.5$ Гц, 2H, N- CH_2 , н-пропіл), 3.58 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 4.72 (с, 2H, CH_2-CO), 7.16-7.21 (м, 1H, 4-CH, тієніл-2), 7.52 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, 3-CH, тієніл-2), 7.65 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, 5-CH, тієніл-2), 8.05 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H, NH).

N-(3,4-Диметоксифеніл)-2-[7-(2-фурил)-4-оксо-2-піролідин-1-іл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-5(4H)-іл]ацетамід (**7m**). Вихід – 83 %, $T_{пл}$ (240-1) °C. Знайдено, %: *N* 14.4, *S* 6.35, $C_{23}H_{23}N_5O_5S$. Обчислено, %: *N* 14.54, *S* 6.66. ЯМР 1H (δ , м.ч.): 2.09 (уш.с, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.58 (уш.с, 4H, $-CH_2NCH_2-$), 3.71 (с, 3H, OCH_3), 3.73 (с, 3H, OCH_3), 4.95 (с, 2H, CH_2-CO), 6.85 – 7.33 (м, 3H, C_6H_5), 6.71 (м, 1H, 4-CH, фурил-2), 6.99 (д, 1H, $J = 3.6$ Гц, 3-CH, фурил-2), 7.91 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 5-CH, фурил-2), 10.2 (с, 1H, NH).

Висновки

1. Синтезовано ряд нових 2,5,7-заміщених [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-онів із 2,7-заміщених похідних [1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4(5H)-онів шляхом їх алкілювання арилметилхлоридами, 2-хлорацетамідом та *N*-алкіл(арил)заміщеними α -хлорацетамідами. Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР 1H -спектроскопії та хромато-мас-спектрометричним аналізом.

2. Досліджено протипухлинну активність синтезованих сполук у дослідах *in vitro* та встановлено, що заміна арильних замісників в положенні 5 гетероциклічної системи (**7a,b**) на алкільний (**7e**), алкіламідний (**7l**) або ариламідний (**7d,f,k,m**) призводить до зниження чутливості клітин раку. Порівняння рівнів мітотичної активності досліджуваних сполук вказує на значний вплив замісника в положенні 5 базового гетероциклу на їх специфіку та величину ефекту.

3. В умовах експерименту синтезовані сполуки в концентрації 10^{-5} моль/л виявили

здатність пригнічувати ріст злоякісних клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини.

1. Демченко С.А., Лозинський М.О. Синтез та противірусна активність 2-метил-7-тієніл-[1,3]тіазоло[4,5-*d*]-піридазин-4(5*H*)-онів // Фармац. журн. – 2010. – № 6. – С. 20–25.
 2. *Tetsuo Yamasaki, Eiji Kawaminami, Fumi Uchimura et al.* A novel synthesis of 2-arylaminothiazolo[4,5-*d*]pyridazinones // J. Heter. Chem. – 1991. – Vol. 28, Issue 4. – P. 859–865.
 3. *Tornetta B., Guerrera F., Ronsisvalle G.* Reazioni tra ariltioammidi e β -cloroacetoneossalato di etile. Sintesi di derivati tiazolici, tiazolossazinici e tiazolopiridazin-4-onici // Annali di Chimica. – 1974. – Vol. 64. – P. 477–479.
 4. *McCluskey A., Finn M., Bowman A. et al.* 2,7-Dimethylthiazolo[4,5-*d*]pyridazine-4-(5*H*)-thione: A Corticotrophin-Releasing Hormone Type 1 Receptor Agonist // Australian J. Chem. – 2000. – Vol. 53. – P. 905–908.
 5. *Makki M.S.I., Faidalah H.M.* Synthesis and Biological Evaluation of New Fused Thiazolo[4,5-*d*]Pyridazine Derivatives // J. Chin. Chem. Soc. – 1996. – Vol. 43. – No5. – P.433–438.
 6. *Ollis D., Ramsden C.* Mesoionic compounds // Advances in heterocyclic chemistry. – 1976. – № 19 – P. 30–98.
 7. Матійчук В.С., Потопник М.А., Обушак Н.Д. Молекулярний дизайн піразоло[3,4-*d*]піридазинів // Ж. орган. хімії. – 2008. – Т.44. – Вып.9. – С. 1368–1376.
 8. Потопник М.А., Скробала В. Е., Матійчук В.С., Обушак М.Д. Синтез та протипухлинна активність 2-арил-4-[(гетарилсульфаніл)метил]-3-метил-2,6-дигідро-7*H*-піразоло[3,4-*d*]піридазин-7-онів // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 34.
 9. *Teicher B. A., Andrews P. A.* Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical. – Medical. – 2004. – V. 1. – 450 p.
- Надійшла до редакції 16.01.2012.

С.А.Демченко, Л.С.Бобкова

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5,7-ЗАМЕЩЕННЫХ [1,3] ТИАЗОЛО[4,5-*d*]ПИРИДАЗИН-4(5*H*)-ОНОВ

Ключевые слова: [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-оны, 2,5,7-замещенные производные, противоопухолевая активность

Синтезирован ряд новых 2,5,7-замещенных [1,3]тиазол [4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов, исходя из 2,7-замещенных производных [1,3]тиазол[4,5-*d*]пиридазин-4(5*H*)-онов путем их алкилирования арилметилхлоридами, 2-хлорацетамидом и *N*-алкил(арил) замещенными α -хлорацетамидами. Строение и чистоту всех полученных веществ подтверждено данными ЯМР ¹H-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрическим анализом. Исследована противоопухолевая активность синтезированных соединений в опытах *in vitro* и установлено, что замена арильных заместителей в 5-м положении гетероциклической системы (**7a**, **b**) на алкильный (**7e**), алкиламидный (**7l**) или ариламидный (**7d**, **fk**, **m**) приводит к снижению чувствительности клеток рака. Сравнение уровней митотической активности исследуемых соединений указывает на значительную роль заместителя в положении 5 базового

гетероцикла на его специфику и величину. В условиях эксперимента заявленные соединения в концентрации 10^{-5} моль/л обнаружили способность подавлять рост злокачественных клеток, охватывающих практически весь спектр онкологических заболеваний человека.

S.A.Demchenko, L.S.Bobkova

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 2,5,7-SUBSTITUTED [1,3]THIAZOLO[4,5-d]PYRIDAZINE-4(5H)-ONES

Key words: [1,3]thiazolo[4,5-d]pyridazine-4(5H)-ones, 2,5,7-substituted derivatives, antitumor activity

SUMMARY

Synthesized a series of new 2,5,7-substituted [1,3] thiazole [4,5-d] pyridazine-4 (5H)-ones from 2,7- substituted derivatives [1,3] thiazole [4,5-d] pyridazine-4 (5H)-ones by their alkylation arylmethylchlorides, 2-chloroacetamide and N-alkyl (aryl)-substituted α -chloroacetamide. The structure and purity of the obtained compounds was confirmed by ^1H NMR spectroscopy and liquid chromatography-spectrometric analysis. Investigated the antitumor activity of the synthesized compounds in experiments *in vitro* and found that the substitution of aryl substituents in the fifth position of the heterocyclic system (**7a, b**) on the alkyl (**7e**), alkylamido (**7l**) or arylamido (**7d, fk, m**) leads to a decrease sensitivity of cancer cells. Comparison of the mitotic activity of these compounds indicates a significant role in the fifth position on the heterocycle and its specific value. Under the experimental conditions stated in compound concentrations of 10^{-5} mol / l found the ability to inhibit the growth of malignant cells that cover the entire range of human cancers.