

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРАЗОЛО[1,5-с][1,3]БЕНЗОКСАЗИНОВ С 4-ТИАЗОЛИДИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

© 2020 г. В. Я. Горишний^a, Л. З. Мандзюк^b, Р. З. Лытвын^c, О. В. Боднарчук^b,
В. С. Магийчук^c, М. Д. Обушак^c *

^a Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,
79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69

^b Ивано-Франковский национальный медицинский университет,
76018, Украина, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая 2

^c Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирилла и Мефодия 6
*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Поступила в редакцию 13 сентября 2019 г.

После доработки 17 января 2020 г.

Принята к публикации 17 января 2020 г.

Взаимодействием 4-[(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензальдегида или 3-замещенных 4-[(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензальдегидов с 2-(5-арил-3,4-дигидро-2*H*-пиразол-3-ил)фенолами получены 5-[4-(2-арил-1,10*b*-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил)бензилиден]-1,3-тиазолидин-4-оны. Изучена противоопухолевая и противовоспалительная активность этих соединений.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-с][1,3]оксазины, бензо[е][1,3]оксазины, тиазолидин-2,4-дионы, роданин, противоопухолевая активность, противовоспалительная активность.

DOI: 10.31857/S0514749220040059

Конденсированные азагетероциклы, благодаря комплексу практически полезных свойств, постоянно привлекают внимание исследователей. Они обладают различными видами биологической активности и нашли применение в качестве фармацевтических препаратов [1]. Многие природные вещества, в частности алкалоиды, также содержат в своем составе конденсированные азагетероциклы [2, 3]. Развивая наши исследования [4–9] по синтезу и изучению биологических свойств конденсированных азотсодержащих гетероциклов, мы разработали подход к синтезу 1,10*b*-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазинов, содержащих фармакофорный 4-тиазолидиноновый фрагмент, и осуществили первичный скрининг полученных соединений на противоопухолевую и антиэкссудативную активность. Следует отметить, что 1,10*b*-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазины

являются малоизученной гетероциклической системой. Практически единственным приемлемым препаративным методом синтеза этих гетероциклов является взаимодействие 2-(3-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)фенолов с карбонильными соединениями. В этой реакции изучены ароматические альдегиды и кетоны [10–12] и циклические кетоны [12–14]. Биологическая активность 1,10*b*-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазинов также мало изучена. В частности, имеются сведения об антимикробных [14] и моллюскоцидных [15] свойствах этих соединений, а также было показано, что они являются антагонистами 5-НТ2В серотониновых рецепторов [13].

Целью настоящего исследования является получение 4-тиазолидинонов – пиразоло[1,5-с][1,3]-бензоксазиновых конъюгатов и изучение их противоопухолевых и противовоспалительных свойств.

В отличие от пиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазиновой системы биологическая активность соединений, содержащих 4-тиазолидиноновый цикл, хорошо изучена. Они обладают широким спектром биологической активности, а некоторые из них являются лекарственными средствами, в связи с чем в медицинской химии 4-тиазолидиноновый цикл относят к привилегированным структурам [16–18]. Следует также подчеркнуть, что среди 5-арилиден-4-тиазолидинонов выявлены вещества как с противоопухолевой, так и с противовоспалительной активностью [16–18]. Сочетание привилегированного 4-тиазолидинонового цикла с пиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазиновым может привести к открытию новых фармакологических агентов с ценными свойствами.

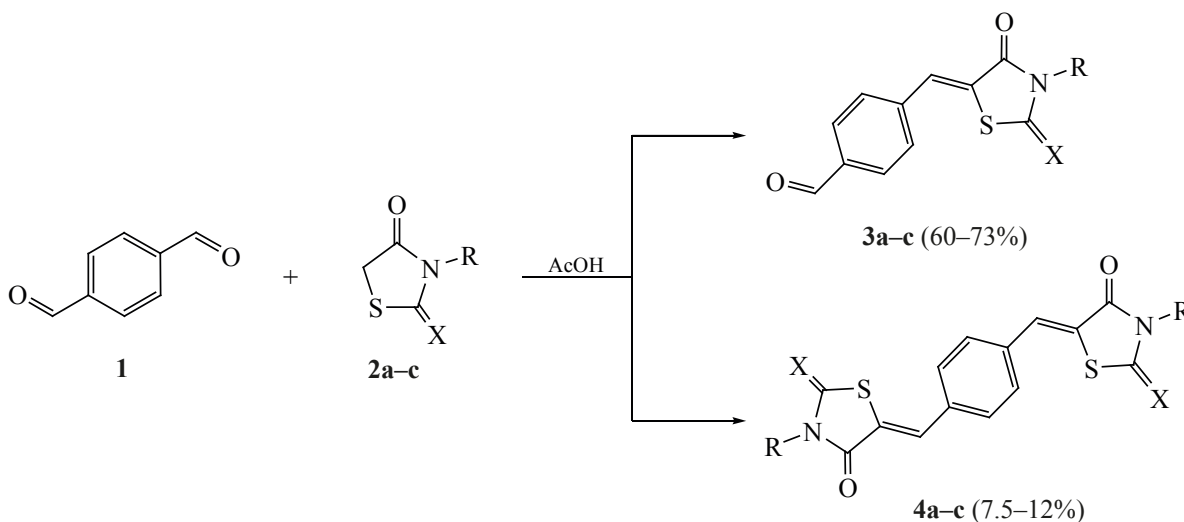
На первом этапе исследования нами разработан метод синтеза 4-(4-оксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метилбензальдегидов **3a–c**. Для этого терефталевый альдегид **1** был изучен в реакциях с 1,3-тиазолидин-2,4-дионом **2a**, 3-метил-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном **2b** и 3-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном **2c**. Реакцию проводили в уксусной кислоте при небольшом избытке терефталевого альдегида. Установлено, что кроме целевых альдегидов **3a–c** образуются также соединения **4a–c** (схема 1). Разделению соединений **3** и **4** способствуют значительные различия в их растворимости.

Далее мы исследовали взаимодействие альдегидов **3a–c** с 2-(5-арил-3,4-дигидро-2*H*-пиразол-3-ил)фенолами **5a–e**, которые были получены исходя из салицилового альдегида и замещенных ацетофенонов [14]. Установлено, что при нагревании реагентов в течение 0.5–1 ч в этаноле происходит циклизация с образованием 1,3-оксазинового цикла. Таким образом были получены 5-[4-(2-арил-1,10*b*-дигидропиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазин-5-ил)бензилиден]-1,3-тиазолидин-4-оны **6–8** (схема 2).

Полученные соединения являются высокоплавкими веществами белого (**6**) или светло-желтого (**7**, **8**) цвета, хорошо растворимыми при нагревании в ДМФА, ДМСО, умеренно – в уксусной кислоте.

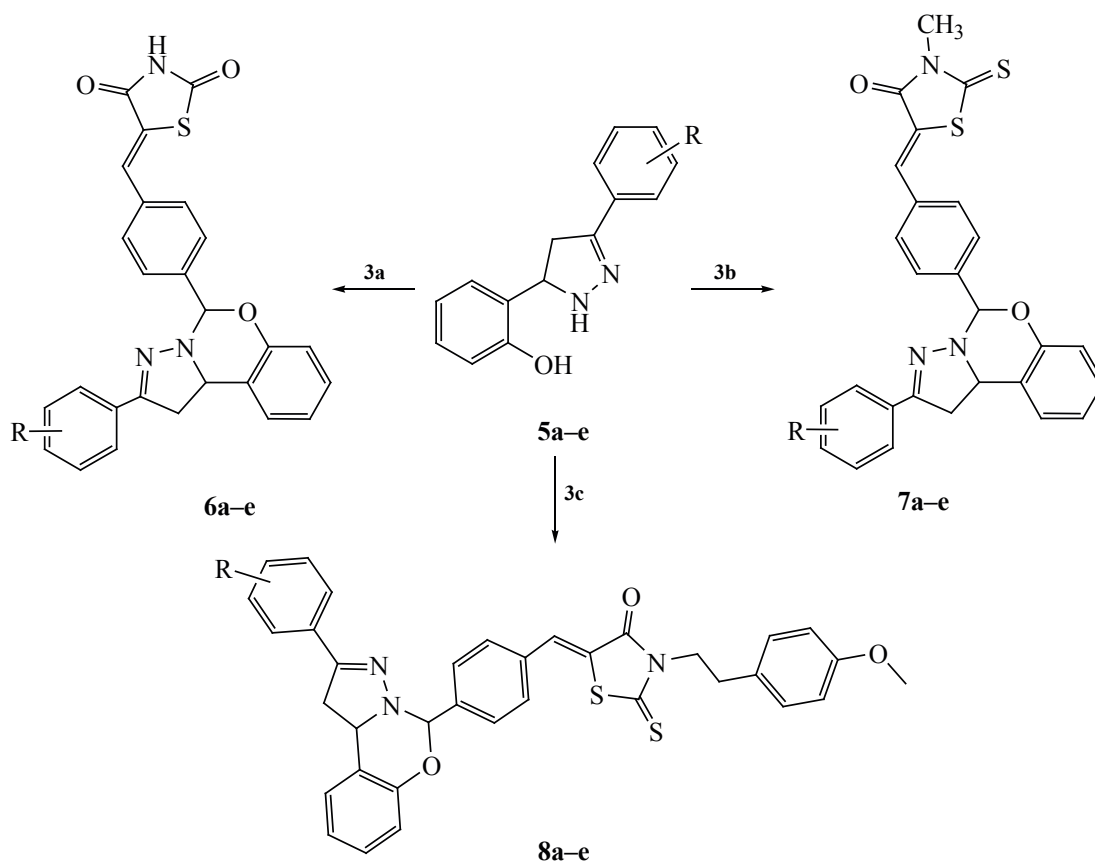
Ввиду наличия двух хиральных центров, соединения **6–8** могут образовываться в виде диастереоизомеров. Исследуя продукты реакции, мы идентифицировали как один из изомеров, так и их смесь в различных соотношениях. Отсутствие закономерностей в стереохимическом результате реакций, вероятно, свидетельствует о взаимопревращении двух изомеров, чему могут способствовать следовые примеси кислот [10]. Об образовании одного из изомеров или их соотношении в смеси судили по сигналам протонов 10*b*-H (CH) и 5-H (NCHO). Химические сдвиги сигналов этих

Схема 1.



1–3, R = H, X = O (**a**); R = CH₃, X = S (**b**); R = (4-CH₃OC₆H₄)CH₂CH₂, X = S (**c**).

Схема 2.



5–8, R = H (a), 4-CH₃ (b), 3-CH₃O (c), 4-CH₃O (d), 4-Cl (e).

протонов для двух изомеров значительно отличаются. В одном из них наблюдали дублет при 4.76–4.82 (10b-H) и синглет 5-H при 6.7–6.9 м.д., а в другом – сигналы при 5.39–5.46 (дублет, 10b-H) и 6.30–6.35 (синглет, 5-H) м.д.

Для полученных соединений **6–8** изучена противоопухолевая активность методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программы Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) в Национальном институте рака (Бетезда, Мэриленд, США) [19–21]. Ее изучали *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека при воздействии вещества в концентрации 10⁻⁵ моль/л. Количественным критерием активности соединений (табл. 1) служил процент роста клеток линий рака (GP, %) по сравнению с контролем [19–21].

Наиболее активными оказались производные роданина **7a** и **8a** по отношению к линии лейкемии CCRF-CEM со значениями GP = 37.38 и 36.63% соответственно. Замена фенильного радикала на арильный приводит к потере цитостатического эффекта к этой линии. Одной из самых чувствительных ко всем синтезированным соединениям (GP = 62.51–84.00%) оказалась также линия рака почек (UO-31).

Изучена также противовоспалительная активность соединений **6a–e**. Исследовали их влияние на протекание экссудативной фазы воспаления на основе карагениновой модели воспалительного отека лап белых крыс [22]. Эксперимент проводили на нелинейных белых крысах весом 180–250 г. Общий отек вызывали с помощью инъекций в асептических условиях 0.1 мл 2%-го раствора карагенина под апоневроз подошвы задней конечности крысы. Наличие воспалительной реакции

Таблица 1. Цитотоксичность синтезированных соединений в концентрации 10^{-5} М на 60 линиях раковых клеток.

Соединение	Митотическая активность	
	Диапазон GR, %	Наиболее чувствительные линии (линия рака/тип); GR, %
6a	67.87–112.01	LOX IMVI (меланома); 67.87 UO-31 (рак почек); 74.75
6b	68.55–114.17	SNB-75 (рак ЦНС); 86.96 LOX IMVI (меланома); 69.02 UO-31 (рак почек); 68.55 T-47D (рак молочной железы); 81.49
6c	70.48–118.50	EKVX (немелкоклеточный рак легкого); 85.43 LOX IMVI (меланома); 70.48 UO-31 (рак почек); 73.17
6d	67.40–112.15	LOX IMVI (меланома); 67.40 UO-31 (рак почек); 71.63
6e	62.51–121.22	EKVX (немелкоклеточный рак легкого); 77.55 LOX IMVI (меланома); 68.61 IGROV1 (рак яичников); 76.70 UO-31 (рак почек); 62.51
7a	37.38–137.62	CCRF-CEM (лейкемия); 37.38 SNB-75 (рак ЦНС); 78.49 SAKI-1 (рак почек); 77.24 UO-31 (рак почек); 69.39
7b	66.30–13.67	SNB-75 (рак ЦНС); 76.22 SAKI-1 (рак почек); 73.60 UO-31 (рак почек); 66.30
7c	77.59–123.58	MOLT-4 (лейкемия); 81.81 SNB-75 (рак ЦНС); 81.26 UO-31 (рак почек); 77.59
7d	71.88–18.48	SAKI-1 (рак почек); 71.88 UO-31 (рак почек); 72.23
7e	71.76–119.33	NCI-H522 (немелкоклеточный рак легкого); 83.96 SAKI-1 (рак почек); 83.84 UO-31 (рак почек); 71.76
8a	36.63–117.37	CCRF-CEM (лейкемия); 36.63 UO-31 (рак почек); 80.71
8b	78.59–116.61	SNB-75 (рак ЦНС); 81.93 SAKI-1 (рак почек); 83.76 UO-31 (рак почек); 78.59
8c	82.05–107.32	UO-31 (рак почек); 82.05
8d	84.00–113.65	EKVX (немелкоклеточный рак легкого); 88.77 UO-31 (рак почек); 84.00
8e	68.13–118.06	EKVX (немелкоклеточный рак легкого); 81.45 SNB-75 (рак ЦНС); 77.16 UO-31 (рак почек); 68.13

устанавливали измерением объема конечности онкометрическим методом в начале опыта и через 4 ч после введения флогенного агента. За 1 ч перед инъекцией раствора карагенина животным внутривенно вводили исследуемые вещества. Показатель угнетения воспалительной реакции рассчитывали по формуле:

$$\frac{\Delta V_{\text{ГК}} - \Delta V_{\text{иг}}}{\Delta V_{\text{ГК}}} \times 100\%,$$

где $\Delta V_{\text{ГК}}$ и $\Delta V_{\text{иг}}$ – средние значения разницы объемов отека и здоровой конечности в группе контроля и исследуемой группе соответственно.

Для сравнения в аналогичных условиях изучали антиэкссудативный эффект известных противовоспалительных лекарственных средств диклофенак, кетанов, индометацин и бутадион. Полученные результаты приведены в табл. 2. Установлено, что соединения **6a** и **6d** обладают антиэкссудативным эффектом, сопоставимым с действием препаратов индометацин и кетанов, и несколько слабее, чем у диклофенака и бутадиона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian Mercury (400 МГц). Растворитель $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определяли на приборе Voetius.

Использовались реагенты компаний Merck и Acros, с чистотой не менее 97%.

4-[(2,4-Диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензальдегид (3a). В 100 мл горячей уксусной кислоты растворяли при перемешивании 9.4 г (80 ммоль) тиазолидин-2,4-диона (**2a**), 13.4 г (0.1 моль) терефталевого альдегида (**1**), 6.6 г (80 ммоль) плавленого ацетата натрия. Постепенно охлаждали до 45–50°C и выдерживали 10 сут. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой, водой, спиртом и сушили. Кипятили в 600 мл уксусной кислоты, осадок соединения **4a** отделяли горячим фильтрованием, а из фильтрата после охлаждения и кристаллизации выделяли альдегид **3a**, который перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 13.4 г (71%), т.пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.80 д (2H, C_6H_4 , J 8.4 Гц), 7.85 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 8.02 д (2H, C_6H_4 , J 8.4 Гц), 10.04 с (1H, CHO), 12.77 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 56.38; Н 2.87; N 6.13. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 56.64; Н 3.03; N 6.01.

1,4-Бис-(2,4-диоксо-1,3-тиазолидин-5-илиденметил)бензол (4a) перекристаллизовывали из смеси ДМФА–AcOH. Выход 1.0 г (7.5%), т.пл. > 270°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.71 с (4H, C_6H_4), 7.79 с (2H, $\text{CH}=\text{O}$), 12.70 уш.с (2H, NH). Найдено, %: 50.70; Н 2.58; N 8.32. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.59; Н 2.43; N 8.43.

Таблица 2. Антиэкссудативная активность соединений **6a–e** и эталонных лекарственных средств.

Соединение	Доза, мг/кг	Прирост объема лапы через 4 ч, %	Показатель угнетения воспалительной реакции, %
6a	50	77.5	37.7
6b	50	120.7	8.4
6c	50	96.2	27.0
6d	50	82.7	37.2
6e	50	90.2	31.6
Контроль		131.7	–
Диклофенак	8	74.3	43.6
Кетанов	10	80.9	38.6
Индометацин	10	84.4	35.9
Бутадион	50	72.4	45.0

4-[(3-Метил-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиден)метил]бензальдегид (3b) получали аналогично соединению **3a**, выдерживая реакционную смесь в уксусной кислоте при 45–50°C на протяжении 48 ч. Выход 15.36 г (73%), т.пл. 192–193°C (AcOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.42 с (3H, CH₃), 7.85 д (2H, C₆H₄, *J* 8.0 Гц), 7.88 с (1H, CH=), 8.04 д (2H, C₆H₄, *J* 8.0 Гц), 10.06 с (1H, CHO). Найдено, %: С 54.58; Н 3.31; N 5.47. C₁₂H₉NO₂S₂. Вычислено, %: С 54.73; Н 3.44; N 5.32.

1,4-Бис-(3-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиденметил)бензол (4b) выделяли аналогично соединению **4a**. Выход 1.7 г (11%), т.пл. > 270°C (DMF). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.44 с (6H, CH₃), 7.75 с (4H, C₆H₄), 7.91 с (2H, CH=). Найдено, %: С 49.15; Н 3.18; N 6.95. C₁₆H₁₂N₂O₂S₄. Вычислено, %: С 48.96; Н 3.08; N 7.14.

4-{3-[2-(4-Метоксифенил)этил]-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиденметил}бензальдегид (3c) получали аналогично соединению **3b**. Выход 18.4 г (60%), т.пл. 165–166°C (изопропанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.89 т (2H, CH₂, *J* 7.6 Гц), 3.71 с (3H, CH₃O), 4.20 т (2H, CH₂N, *J* 7.6 Гц), 6.85 д (2H, C₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.13 д (2H, C₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.84 д (2H, C₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.85 с (1H, CH=), 8.04 д (2H, C₆H₄, *J* 8.4 Гц), 10.06 с (1H, CHO). Найдено, %: С 62.53; Н 4.35; N 3.72. C₂₀H₁₇NO₃S₂. Вычислено, %: С 62.64; Н 4.47; N 3.65.

1,4-Бис-{3-[2-(4-метоксифенил)этил]-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-5-илиденметил}бензол (4c) выделяли аналогично соединению **4a**. Выход 3.0 г (12%), т.пл. 263–264°C (DMF). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.92 т (4H, CH₂, *J* 7.2 Гц), 3.73 с (6H, CH₃O), 4.25 т (4H, CH₂N, *J* 7.2 Гц), 6.86 д (4H, C₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.14 д (4H, C₆H₄, *J* 8.4 Гц), 7.75–7.77 м (6H, C₆H₄ + CH=). Найдено, %: С 60.85; Н 4.51; N 4.29. C₃₂H₂₈N₂O₄S₄. Вычислено, %: С 60.73; Н 4.46; N 4.43.

5-[4-(2-Арил-1,10b-дигидропиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазин-5-ил)бензилиден]-1,3-тиазолидин-4-оны 6–8 (общая методика). Растворяли 1 ммоль альдегида **3a** в 30 мл этанола при кипячении (альдегиды **3b**, **c** – в смеси DMF–этанол, 1:1) и к горячему раствору при перемешивании прибавляли 1 ммоль соответствующего 2-(5-арил-3,4-дигидро-2*H*-пиразол-3-ил)фено-

ла **5a–e**. Реакционную смесь кипятили 0.5–1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали без охлаждения реакционной смеси, промывали этанолом, сушили и перекристаллизовывали из смеси DMF–этанол.

5-[4-(2-Фенил-1,10b-дигидропиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазин-5-ил)бензилиден]-1,3-тиазолидин-2,4-дион (6a). Выход 0.38 г (84%), т.пл. 220–221°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.31–3.35 м (1H, CH₂), 3.50–3.61 м (1H, CH₂), 4.80 д (0.4H, 10b-H, *J* 9.4 Гц), 5.44 д (0.6H, 10b-H, *J* 9.1 Гц), 6.33 с (0.4H, 5-H), 6.83–6.95 м (1.6H_{аром}, 5-H), 7.01–7.06 м (1H_{аром}), 7.12–7.19 м (1H_{аром}), 7.25–7.56 м (6H_{аром}), 7.61 д (0.6H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 7.65–7.79 м (3H_{аром}), 7.86–7.87 м (1.4H_{аром}, CH=), 12.68 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 68.75; Н 4.17; N 9.20. C₂₆H₁₉N₃O₃S. Вычислено, %: С 68.86; Н 4.22; N 9.27.

5-{4-[2-(4-Метилфенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-1,3-тиазолидин-2,4-дион (6b). Выход 0.38 г (81%), т.пл. 218–219°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.26 с (1H, CH₃), 2.31 с (2H, CH₃), 3.26–3.34 м (1H, CH₂), 3.47–3.58 м (1H, CH₂), 4.78 д (0.67H, 10b-H, *J* 9.4 Гц), 5.41 д (0.33H, 10b-H, *J* 9.4 Гц), 6.31 с (0.33H, 5-H), 6.85–6.94 м (2.33H_{аром}, 5-H), 6.99–7.08 м (1H_{аром}), 7.10–7.29 м (3.33H_{аром}), 7.40 д (0.67H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.56–7.62 м (2.67H_{аром}), 7.65–7.73 м (2H_{аром}), 7.76 с (0.67H, CH=), 7.82–7.89 м (1H_{аром}, CH=), 12.67 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 69.19; Н 4.50; N 8.81. C₂₇H₂₁N₃O₃S. Вычислено, %: С 69.36; Н 4.53; N 8.99.

5-{4-[2-(3-Метоксифенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-1,3-тиазолидин-2,4-дион (6c). Выход 0.42 г (87%), т.пл. 222–223°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.31–3.35 м (1H, CH₂), 3.52–3.55 м (1H, CH₂), 3.71 с (1.38H, OCH₃), 3.78 с (1.62H, OCH₃), 4.80 д (0.54H, 10b-H, *J* 9.5 Гц), 5.43 д (0.46H, 10b-H, *J* 9.0 Гц), 6.32 с (0.46H, 5-H), 6.82–7.36 м (8.54H_{аром}, 5-H), 7.61 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.68 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.71 д (1H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 7.76 с (0.54H, CH=), 7.85–7.87 м (1.46H_{аром}, CH=), 12.67 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.15; Н 4.47; N 8.48. C₂₇H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 67.07; Н 4.38; N 8.69.

5-{4-[2-(4-Метоксифенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-*c*][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-1,3-тиазолидин-2,4-дион (6d). Выход 0.40 г

(83%), т.пл. 216–217°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.31–3.34 м (1H, CH_2), 3.43–3.57 м (1H, CH_2), 3.72 с (1.2H, OCH_3), 3.77 с (1.8H, OCH_3), 4.76 д (0.6H, 10b-H, J 9.2 Гц), 5.39 д (0.4H, 10b-H, J 9.1 Гц), 6.30 с (0.4H, 5-H), 6.83–6.98 м (4H_{аром}, 5-H), 6.99–7.06 м (1H_{аром}), 7.11–7.19 м (1H_{аром}), 7.26 д (0.6H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.45 д (1H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.58–7.73 м (4H_{аром}), 7.76 с (0.6H, $\text{CH}=\text{}$), 7.83–7.88 м (1.4H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$), 12.67 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 66.92; Н 4.24; N 8.67. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 67.07; Н 4.38; N 8.69

5-{4-[2-(4-Хлорфенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-1,3-тиазолидин-2,4-дион (6e). Выход 0.44 г (90%), т.пл. 223–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.31–3.36 м (1H, CH_2), 3.50–3.61 м (1H, CH_2), 4.82 д (0.6H, 10b-H, J 9.4 Гц), 5.46 д (0.4H, 10b-H, J 9.2 Гц), 6.34 с (0.4H, 5-H), 6.85–6.97 м (2.4H_{аром}, 5-H), 7.01–7.05 м (1H_{аром}), 7.12–7.20 м (1H_{аром}), 7.27 д (0.4H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.39 д (0.8H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.47 д (1.2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.52 д (0.8H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.61 д (1.2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.65–7.74 м (3H_{аром}), 7.76 с (0.6H, $\text{CH}=\text{}$), 7.83–7.88 м (1.2H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$), 12.66 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 64.13; Н 3.59; N 8.46. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 64.00; Н 3.72; N 8.61.

3-Метил-5-[4-(2-фенил-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил)бензилиден]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (7a). Выход 0.46 г (95%), т.пл. 222–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.34–3.36 м (1H, CH_2), 3.43 с (3H, CH_3), 3.54 д.д (1H, CH_2 , J 16.4, 9.5 Гц), 5.44 д (1H, 10b-H, J 9.1 Гц), 6.34 с (1H, 5-H), 6.87 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.03 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.17 т (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.28 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.30–7.36 м (3H_{аром}), 7.50–7.54 м (2H_{аром}), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.87–7.91 м (3H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 67.14; Н 4.30; N 8.81. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 67.06; Н 4.38; N 8.69.

3-Метил-5-{4-[2-(4-метилфенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (7b). Выход 0.48 г (96%), т.пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.25 с (3H, CH_3), 3.31 д (1H, CH_2 , J 16.7 Гц), 3.42 с (3H, NCH_3), 3.50 д.д (1H, CH_2 , J 16.7, 9.2 Гц), 5.41 д (1H, 10b-H, J 9.2 Гц), 6.33 с (1H, 5-H), 6.87 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.02 т (1H_{аром},

J 7.8 Гц), 7.10–7.20 м (3H_{аром}), 7.27 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.40 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.84–7.92 м (3H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 67.38; Н 4.61; N 8.32. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 67.58; Н 4.66; N 8.44.

5-{4-[2-(3-Метоксифенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-3-метил-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (7c). Выход 0.46 г (89%), т.пл. 201–203°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.32–3.35 м (1H, CH_2), 3.39 с (1H, NCH_3), 3.42 с (2H, NCH_3), 3.47–3.60 м (1H, CH_2), 3.71 с (2H, OCH_3), 3.78 с (1H, OCH_3), 4.79 д (0.33H, 10b-H, J 9.2 Гц), 5.43 д (0.67H, 10b-H, J 9.2 Гц), 6.34 с (0.67H, 5-H), 6.84–7.37 м (7.33H_{аром}, 5-H), 7.65–7.72 м (1H_{аром}), 7.75–7.81 м (2H_{аром}), 7.85–7.91 м (3H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 65.27; Н 4.41; N 8.09. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.51; N 8.18.

5-{4-[2-(4-Метоксифенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-3-метил-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (7d). Выход 0.48 г (94%), т.пл. 225–227°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.31–3.36 м (1H, CH_2), 3.40 с (1H, NCH_3), 3.42 с (2H, NCH_3), 3.46–3.58 м (1H, CH_2), 3.73 с (2H, OCH_3), 3.78 с (1H, OCH_3), 4.77 д (0.33H, 10b-H, J 9.3 Гц), 5.40 д (0.67H, 10b-H, J 9.1 Гц), 6.30 с (0.67H, 5-H), 6.84–6.98 м (3.67H_{аром}, 5-H), 7.01–7.07 м (1H_{аром}), 7.12–7.19 м (1H_{аром}), 7.27 д (0.67H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.43–7.48 м (1.33H_{аром}), 7.60–7.73 м (2H_{аром}), 7.75 д (1.33H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.79 с (0.33H, $\text{CH}=\text{}$), 7.89 м (2H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 65.57; Н 4.40; N 8.12. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.48; Н 4.51; N 8.18.

5-{4-[2-(4-Хлорфенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-3-метил-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (7e). Выход 0.50 г (97%), т.пл. 246–248°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.37 д (1H, CH_2 , J 16.4 Гц), 3.43 с (3H, CH_3), 3.54 д.д (1H, CH_2 , J 16.4, 9.7 Гц), 5.46 д (1H, 10b-H, J 9.7 Гц), 6.35 с (1H, 5-H), 6.88 д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.03 т (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.18 т (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.27 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.39 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.52 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.84–7.91 м (3H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 62.41; Н 3.77; N 7.98. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.60; Н 3.89; N 8.11.

3-[2-(4-Метоксифенил)этил]-5-[4-(2-фенил-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил)бензилиден]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (8a). Выход 0.57 г (94%), т.пл. 204–206°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.91 т (2H, CH_2Ar , J 7.7 Гц), 3.31–3.35 м (1H, CH_2), 3.54 дд (1H, CH_2 , J 16.4, 9.4 Гц), 3.72 с (3H, CH_3O), 4.22 т (2H, CH_2N , J 7.7 Гц), 4.81 д (0.1H, 10b-H, J 9.3 Гц), 5.44 д (0.9H, 10b-H, J 9.4 Гц), 6.34 с (0.9H, 5-H), 6.83–6.94 м (3.1H_{аром}), 7.03 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.11–7.19 м (3H_{аром}), 7.25–7.36 м (3H_{аром}), 7.47–7.54 м (2H_{аром}), 7.65–7.69 м (1H_{аром}), 7.76 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.85 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.89 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц). Найдено, %: С 69.50; Н 4.65; N 6.91. $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 69.63; Н 4.84; N 6.96.

3-[2-(4-Метоксифенил)этил]-5-{4-[2-(4-метилфенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (8b). Выход 0.51 г (83%), т.пл. 204–206°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.26 с (3H, CH_3), 2.85–2.96 м (2H, CH_2Ar), 3.31–3.35 м (1H, CH_2), 3.51 дд (1H, CH_2 , J 16.6, 9.2 Гц), 3.72 с (3H, CH_3O), 4.18–4.25 м (2H, CH_2N), 5.42 д (1H, 10b-H, J 9.3 Гц), 6.31 с (1H, 5-H), 6.81–6.92 м (3H_{аром}), 7.02 т (1H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.12–7.23 м (5H_{аром}), 7.27 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.40 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.75 д (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.84 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.89 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц). Найдено, %: С 70.12; Н 5.14; N 6.67. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 69.99; Н 5.06; N 6.80.

5-{4-[2-(3-Метоксифенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-3-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (8c). Выход 0.52 г (82%), т.пл. 207–209°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: δ 2.91 т (2H, CH_2Ar , J 7.2 Гц), 3.33–3.39 м (1H, CH_2), 3.53 дд (1H, CH_2 , J 16.9, 9.6 Гц), 3.72 с (6H, 2 CH_3O), 4.22 т (2H, CH_2N , J 6.9 Гц), 5.44 д (1H, 10b-H, J 9.6 Гц), 6.33 с (1H, 5-H), 6.80–7.33 м (12H_{аром}), 7.75 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.84 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.89 д (2H_{аром}, J 7.7 Гц). Найдено, %: С 68.08; Н 4.84; N 6.47. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 68.22; Н 4.93; N 6.63.

5-{4-[2-(4-Метоксифенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-3-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (8d). Выход 0.53 г (84%), т.пл.

203–205°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.82–2.94 м (2H, CH_2Ar), 3.28–3.34 м (1H, CH_2), 3.43–3.58 м (1H, CH_2), 3.70 с (3H, CH_3O), 3.77 с (3H, CH_3O), 4.14–4.26 м (2H, CH_2N), 4.76 д (0.8H, 10b-H, J 9.2 Гц), 5.40 д (0.2H, 10b-H, J 9.4 Гц), 6.31 с (0.2H, 5-H), 6.21–7.76 м (11.2H_{аром}, 5-H), 7.27 д (0.2H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.45 д (0.4H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.58–7.91 м (6H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 68.13; Н 4.79; N 6.58. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 68.22; Н 4.93; N 6.63.

5-{4-[2-(4-Хлорофенил)-1,10b-дигидропиразоло[1,5-с][1,3]бензоксазин-5-ил]бензилиден}-3-[2-(4-метоксифенил)этил]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он (8e). Выход 0.56 г (88%), т.пл. 208–210°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.91 т (2H, CH_2Ar , J 7.7 Гц), 3.31–3.34 м (1H, CH_2), 3.54 д.д (1H, CH_2Ar , J 17.5, 9.7 Гц), 3.71 с (3H, CH_3O), 4.22 т (2H, CH_2N , J 7.7 Гц), 5.46 д (1H, 10b-H, J 9.3 Гц), 6.35 с (1H, 5-H), 6.85–6.95 м (3H_{аром}), 7.03 т (1H_{аром}, J 7.1 Гц), 7.11–7.20 м (3H_{аром}), 7.27 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.38 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.52 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.75 д (2H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.81–7.93 м (3H_{аром}, $\text{CH}=\text{}$). Найдено, %: С 66.04; Н 4.48; N 6.51. $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 65.87; Н 4.42; N 6.58.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, 2000, 1, 2.
2. Племенков В.В. *Введение в химию природных соединений*. Казань, 2001.
3. Семёнов А.А., Карцев В.Г. *Основы химии природных соединений*. М.: ICSPF, 2009.
4. Pokhodylo N.T., Matyichuk V.S., Obushak M.D. *Tetrahedron*. 2009, 65, 2678–2683. doi 10.1016/j.tet.2009.01.086
5. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matyichuk V.S., Sokolova E.A., Khrestalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 6822–6824. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
6. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matyichuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron*. 2015, 71, 9501–9508. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
7. Горак Ю.И., Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ЖОрХ*. 2009, 45, 555–563.

- [Gorak Yu.I., Obushak N.D., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 541–550.] doi 10.1134/S1070428009040125
8. Магийчук В.С., Потопнык М.А., Обушак Н.Д. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1368–1376. [Matiichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1352–1361.] doi 10.1134/S1070428008090182
 9. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Магийчук В.С., Обушак Н.Д. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 320–325. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 309–314.] doi 10.1134/S1070363209020248
 10. Десенко С.М., Гетманский Н.В., Черненко В.Н., Землин И.М., Шишкин О.В., Орлов В.Д. *ХГС.* **1999**, 805–810. [Desenko S.M., Getmanskii N.V., Chernenko V.N., Zemlin I.M., Shishkin O.V., Orlov V.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 716–721.] doi 10.1007/BF02251632
 11. Svetlik J., Pronayova N., Kubista J. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1143–1147. doi 10.1002/jhet.5570420616
 12. Орлов В.Д., Гетманский Н.В., Оксеннич И.А., Иксанова С.В. *ХГС.* **1991**, 1131–1136. [Orlov V.D., Getmanskii N.V., Oksenich I.A., Iksanova S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *27*, 910–914.] doi 10.1007/BF00472299
 13. Bienaimé H., Chêne L., Grisoni S., Grondin A., Kaloun El.-B., Poigny S., Rahali H., Tam E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4830–4833. doi 10.1016/j.bmcl.2006.06.068
 14. Borad M.A., Bhoi M.N., Rajani D.P., Rajani S.D., Patel H.D. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2014**, *3*, 805–821. www.wjpps.com/download/article/1414820787.pdf
 15. Nawwar G.A.M., Haggag B.M., Swellam R.H. *Arch. Pharm.* **1993**, *326*, 831–836. doi 10.1002/ardp.19933261012
 16. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
 17. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
 18. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
 19. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
 20. Boyd M.R. *Cancer Drug Discovery and Development*. Ed. B.A. Teicher. Totowa–NJ: Humana Press, **1997**, 23–43.
 21. Shoemaker R.H. *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951
 22. Rahman A., Choudhary M.I., Thomsen W.J. *Bioassay Techniques for Drug Development*. Boca Raton: CRC Press. **2001**, 88.

Synthesis and Biological Activity of Pyrazolo-[1,5-*c*][1,3]benzoxazines with Thiazolidin-4-one Moiety

V. Y. Horishny^a, L. Z. Mandzyuk^b, R. Z. Lytvyn^c, O. V. Bodnarchuk^b,
V. S. Matiichuk^c, and M. D. Obushak^{c, *}

^a Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarska 69

^b Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, Ukraine, Ivano-Frankivsk, ul. Galyska 2

^c Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya 6

*e-mail: mykola.obushak@lnu.edu.ua

Received September 13, 2019; revised January 17, 2020; accepted January 17, 2020

4-[(2,4-Dioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]benzaldehyde and 3-substituted 4-[(4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-5-ylidene)methyl]benzaldehydes react with 2-(5-aryl-3,4-dihydro-2*H*-pyrazol-3-yl)phenols to form 5-[4-(2-aryl-1,10b-dihydropyrazolo[1,5-*c*][1,3]benzoxazin-5-yl)benzylidene]-1,3-thiazolidin-4-ones. The antitumor and anti-inflammatory activity of these compounds was studied.

Keywords: pyrazolo[1,5-*c*][1,3]oxazines, benzo[*e*][1,3]oxazines, thiazolidine-2,4-dione, rhodanine, antitumor activity, anti-inflammatory activity