

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ-3-МЕТИЛ-БЕНЗОФУРО[3,2-*b*]ПИРАЗОЛО- [4,3-*e*]АЗЕПИН-4,11(2*H*,10*H*)-ДИОНОВ И 2-АРИЛ- 3,7,9-ТРИМЕТИЛПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО- [3,2-*b*]ПИРАЗОЛО[4,3-*e*]АЗЕПИН-4,11(2*H*,10*H*)-ДИОНОВ

© 2020 г. Т. И. Чабан^а*, Ю. Э. Матийчук^а, В. Я. Горишний^а,
И. Г. Чабан^а, В. С. Матийчук^б

^а Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,
79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69
*e-mail: chabantaras@ukr.net

^б Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирила и Мефодия 6

Поступила в редакцию 10 января 2020 г.

После доработки 18 февраля 2020 г.

Принята к публикации 22 февраля 2020 г.

Взаимодействием этил 1-арил-4-(2-бromoацетил)-5-метил-1*H*-пиразолокарбоксилатов с *орто*-гидроксибензонитрилом и 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилом получены неописанные ранее в литературе 2-арил-3-метил-бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионы и 2-арил-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионы соответственно. Показано, что данная реакция реализуется как тандемный процесс. Проведено исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений. Установлено, что они проявляют умеренную активность в отношении большинства клеток злокачественных опухолей.

Ключевые слова: органический синтез, гетероциклизация, тандемные реакции, противоопухолевая активность.

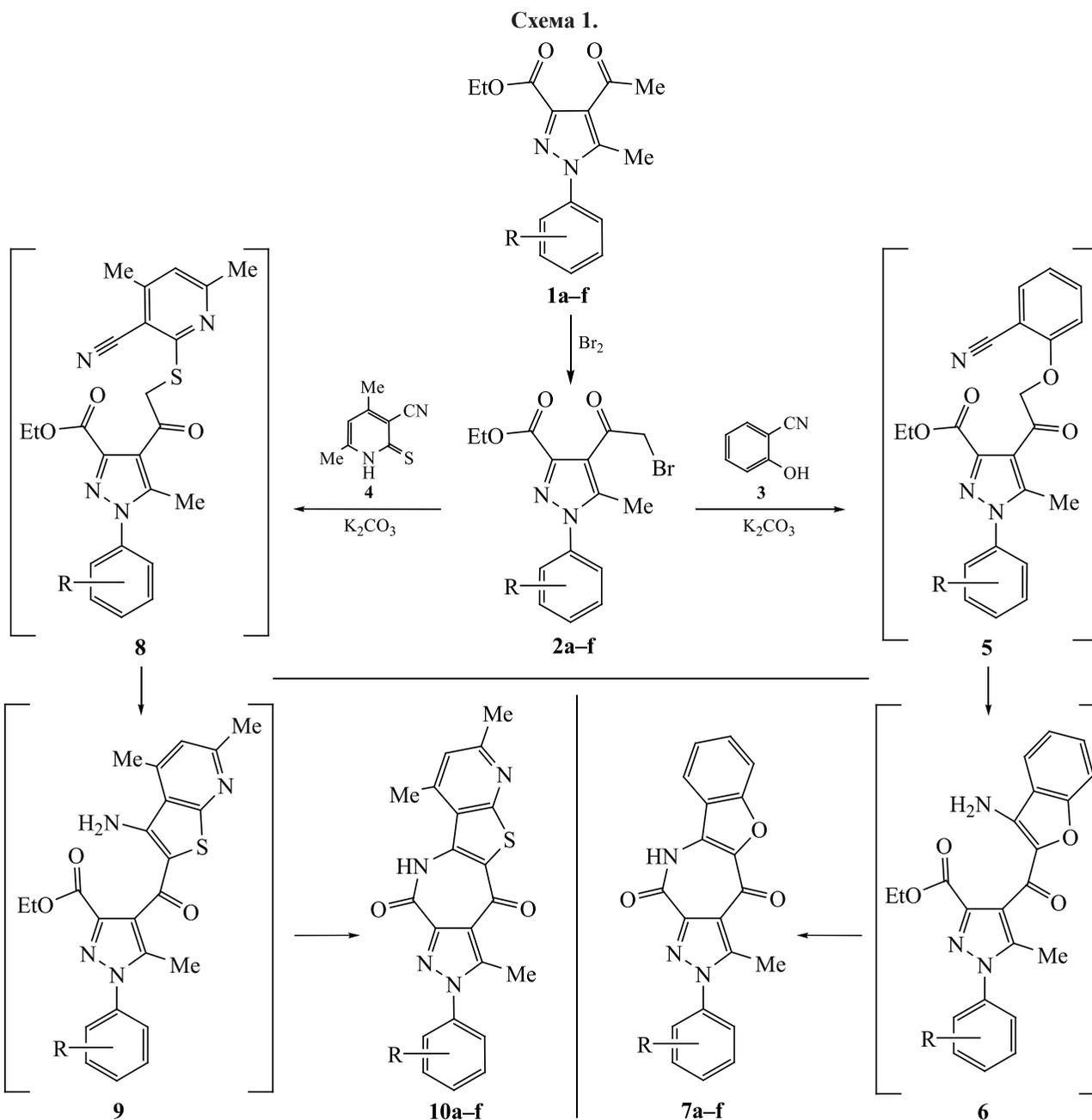
DOI: 10.31857/S0514749220050134

Тандемные реакции имеют большое значение в органической химии, поскольку позволяют получать вещества сложного строения в одну стадию и с высоким значением экономии атомов [1–4]. Они просты в исполнении, а выходы продуктов таких реакций, как правило, большие. Тандемные реакции широко используются в синтезе гетероциклических соединений, лекарственных средств, а также полном синтезе природных веществ.

Известно, что *орто*-гидроксибензонитрил, в реакциях с α -галогенокарбонильными соединениями превращается в производные 3-амино-2-ацил-1-бензофурана [5–7]. При этом образовавшаяся аминогруппа в положении С³ бензофурана

проявляет нуклеофильные свойства и способна, при наличии сложноэфирной группы в составе молекулы исходного галогенкетона, к тандемной реакции лактамизации. В частности, так получают производные бензофуоро[3,2-*c*][2]бензоазепин-6,11-диона [8].

Развивая наши работы в области синтеза и исследования биологической активности конденсированных азагетероциклов [9–20], мы разработали простой одnoreакторный метод синтеза неописанных в литературе 2-арил-3-метил-бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионов и 2-арил-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дио-



1a-f, 2a-f, 7a-f, 10a-f, R = H (a), 3-Cl (b), 4-Cl (c), 2,4-Cl₂ (d), 4-Br (e), 4-CH₃O (f).

нов. С этой целью нами изучено взаимодействие этил 1-арил-4-(2-бромацетил)-5-метил-1*H*-пиразолокарбоксилатов **2a-f** с *орто*-гидроксибензонитрилом **3** и 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилом **4**. Исходные бромкетоны **2a-f** получали bromированием этил 4-ацетил-5-метил-1-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов **1a-f** [16] в уксусной кислоте.

Установлено, что при взаимодействии бромкетонов **2a-f** с *орто*-гидроксибензонитрилом **3** в присутствии карбоната калия происходит тандемная гетероциклизация с последовательным закрытием фуранового и азепинового циклов. При этом с выходами 73–87% образовывались 2-арил-3-метил-бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]-азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионы **7a-f**. По аналогичной

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

Соединение	Митогическая активность на 60 линиях, GP, %		Наиболее чувствительные линии (линия рака/тип), GP, %
	средняя	диапазон	
7a	76.16	10.25–100.91	OVCAR-4 (Рак яичников) 10.25 T-47D (Рак молочной железы) 28.89 SK-OV-3 (Рак яичников) 37.86 SR (Лейкемия) 45.66 SNB-75 (Рак ЦНС) 48.76
7b	82.52	27.90–111.86	SR(Лейкемия) 27.90 SF-539 (Рак ЦНС) 38.08
7c	94.47	53.44–110.73	SR (Лейкемия) 53.44
7d	95.52	51.24–112.23	SR (Лейкемия) 51.24
7e	92.78	46.78–109.77	SR (Лейкемия) 46.78
7f	71.94	3.57–102.76	OVCAR-4 (Рак яичников) 3.57 HCT-116 (Рак толстой кишки) 37.72 MDA-MB-231/ATCC (Рак молочной железы) 37.91 786-0 (Рак почки) 39.66 SR (Лейкемия) 40.76
10a	97.60	71.93–108.12	HCT-116 (Рак толстой кишки) 48.44 SR (Лейкемия) 49.19
10b	102.93	86.53–107.76	UO-31 (Рак почки) 86.53
10c	98.61	75.44–122.28	SR (Лейкемия) 75.44
10d	99.03	81.33–109.20	SR (Лейкемия) 81.33
10e	98.09	60.89–116.11	SR (Лейкемия) 60.89
10f	63.58	6.06–107.37	HOP-62 (Немелкоклеточный рак легких) 6.06 NCI-H226 (Немелкоклеточный рак легких) 16.52 SF-268 (Рак ЦНС) 35.13 OVCAR-4 (Рак яичников) 32.69 T-47D (Рак молочной железы) 39.03

схеме с реагентами **2a–f** взаимодействует и диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (**4**), что позволяет с высокими выходами получить 2-арил-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено-[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионы **10a–f** (схема 1).

Полученные соединения – высокоплавкие вещества желтого цвета, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте и спиртах, нерастворимы в неполярных растворителях и воде. Строение полученных производных **2a–f**, **7a–f**, **10a–f** доказано с помощью ^1H

ЯМР-спектроскопии. Спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в экспериментальной части.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программы Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [21–24] *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека

(в том числе лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака кишечника, меланомы, рака яичников и молочной железы). Ее исследовали в концентрации веществ 10^{-5} моль/л. Количественным критерием активности соединений служил расчет процента роста клеток линий рака (GP, %) по сравнению с контролем [21–24]. Результаты исследования приведены в таблице.

Как показал эксперимент, полученные соединения проявляют умеренную противоопухолевую активность. Среди производных **7a–f** наиболее активными оказались соединения **7a** и **7f** со средним значением GP = 76.16 и 71.94% соответственно. Наиболее чувствительными к этим соединениям оказались линии рака яичников OVCAR-4. В случае же производных **10a–f** наибольшую активность проявило соединение **10f** относительно линий немелкоклеточного рака легких HOP-62 и NCI-H226. У выше изложенных случаях следует отметить положительное влияние метоксильной группы на противоопухолевый эффект исследованных соединений.

Таким образом, при взаимодействии бромкетонов **2a–f** с 2-гидроксibenзонитрилом или 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилом происходит тандемная гетероциклизация, которая позволяет получить неописанные ранее в литературе 2-арил-3-метил-бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионы и 2-арил-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионы. Проведен скрининг противоопухолевой активности синтезированных соединений. Установлено, что исследуемые вещества обладают умеренным противоопухолевым действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в ДМСО- d_6 регистрировали на спектрометре «Varian Mercury VX-400», (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Elementar Vario L cube. Точки плавления измеряли в открытых капиллярных трубках на приборе ВУСНІ В-545.

Общая методика синтеза этил 4-(бромацетил)-5-метил-1-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксилатов 2a–f. К раствору 0.03 моль ацетилпиразола

1a–f в 80 мл ледяной уксусной кислоты добавляли три капли концентрированной серной кислоты. Затем прикапывали 1.55 мл (0.03 моль) брома, растворенного в 20 мл уксусной кислоты. После завершения прибавления раствора брома смесь продолжали перемешивать еще 5 ч, затем выливали в 300 мл воды. В случае **2a** реакционную смесь разбавляли 300 мл воды и экстрагировали хлористым метилом (3×300 мл). Органическую фазу промывали последовательно водой, раствором карбоната калия и хлорида натрия. Сушили, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии. Элюент: гексан-этилацетат 8:1. В случае соединений **2b–f** образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили и перекристалizовывали из этанола.

Этил 4-(бромацетил)-5-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (2a). Выход 82%, т.пл. 65–66°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 2.43 с (3H, CH_3), 4.47 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.60 с (2H, CH_2Br), 7.41–7.56 м (5H_{аром}). Найдено, %: С 51.18; Н 4.39; N 7.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 51.30; Н 4.31; N 7.98.

Этил 4-(бромацетил)-5-метил-1-(3-хлорофенил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (2b). Выход 93%, т.пл. 104–105°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.43 с (3H, CH_3), 4.38 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.2 Гц), 4.60 с (2H, CH_2Br), 7.53–7.69 м (4H_{аром}). Найдено, %: С 46.80; Н 3.78; N 7.04. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 46.72; Н 3.66; N 7.26.

Этил 4-(бромацетил)-5-метил-1-(4-хлорофенил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (2c). Выход 95%, т.пл. 138–139°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.38 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.41 с (3H, CH_3), 4.38 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4.60 с (2H, CH_2Br), 7.60 с (4H_{аром}). Найдено, %: С 46.43; Н 3.74; N 7.40. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 46.72; Н 3.66; N 7.26.

Этил 4-(бромацетил)-1-(2,4-дихлорофенил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (2d). Выход 77%, т.пл. 77–78°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.43 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.22 с (3H, CH_3), 4.40 с (2H, CH_2Br), 4.45 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.2 Гц), 7.12–7.48 м (3H_{аром}). Найдено, %: С 42.72; Н 3.24; N 6.54.

$C_{15}H_{13}BrCl_2N_2O_3$. Вычислено, %: С 42.89; Н 3.12; N 6.67.

Этил 4-(бромацетил)-1-(4-бромофенил)-5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (2e). Выход 77%, т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.44 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.43 с (3H, CH_3), 4.47 к (2H, CH_3CH_2O , J 7.2 Гц), 4.58 с (2H, CH_2Br), 7.33 д ($2H_{аром}$, J 8.4 Гц), 7.67 д ($2H_{аром}$, J 8.4 Гц). Найдено, %: С 41.82; Н 3.31; N 6.53. $C_{15}H_{14}Br_2N_2O_3$. Вычислено, %: С 41.89; Н 3.28; N 6.51.

Этил 4-(бромацетил)-5-метил-1-(4-метокси-фенил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (2f). Выход 85%, т.пл. 81–82°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.43 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.1 Гц), 2.39 с (3H, CH_3), 3.87 с (3H, CH_3O), 4.46 к (2H, CH_3CH_2O , J 7.1 Гц), 4.60 с (2H, CH_2Br), 7.00 д ($2H_{аром}$, J 8.8 Гц), 7.34 д ($2H_{аром}$, J 8.8 Гц). Найдено, %: С 50.57; Н 4.41; N 7.28. $C_{16}H_{17}BrN_2O_4$. Вычислено, %: С 50.41; Н 4.49; N 7.35.

Общая методика синтеза 2-арил-3-метил-бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионов и 2-арил-3,7,9-триметил-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дионов. К смеси 119 мг (0.001 моль) 2-гидроксibenзонитрила **3** или 164 мг (0.001 моль) 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидро-пиридин-3-карбонитрила **4** в 10 мл сухого ацетонитрила прибавляли 207 мг (0.0015 моль) K_2CO_3 и 0.001 моль этил 4-(бромацетил)-5-метил-1-арил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата **2a–f**. Смесь кипятили в течение 4 ч. После охлаждения добавили 20 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристализовывали с ДМФА.

3-Метил-2-фенил-бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (7a). Выход 87%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH_3), 7.42 т ($1H_{аром}$, J 7.4 Гц), 7.60–7.70 м ($6H_{аром}$), 7.72 д ($1H_{аром}$, J 8.3 Гц), 8.50 д ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 11.91 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.83; Н 3.94; N 12.11. $C_{20}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 69.97; Н 3.82; N 12.24.

3-Метил-2-(3-хлорофенил)бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (7b). Выход 73%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH_3), 7.41 т ($1H_{аром}$, J 7.2 Гц), 7.56–7.76 м ($5H_{аром}$), 7.83 с ($1H_{аром}$), 8.48 д ($1H_{аром}$, J 7.2 Гц),

11.91 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.42; Н 3.31; N 11.25. $C_{20}H_{12}ClN_3O_3$. Вычислено, %: С 63.59; Н 3.20; N 11.12.

3-Метил-2-(4-хлорофенил)бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (7c). Выход 76%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.73 с (3H, CH_3), 7.42 т ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.64 т ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.71 д ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.72 с ($4H_{аром}$), 8.50 д ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 11.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.81; Н 3.08; N 11.23. $C_{20}H_{12}ClN_3O_3$. Вычислено, %: С 63.59; Н 3.20; N 11.12.

2-(2,4-Дихлорофенил)-3-метилбензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (7d). Выход 78%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.57 с (3H, CH_3), 7.43 т ($1H_{аром}$, J 7.9 Гц), 7.65 т ($1H_{аром}$, J 7.9 Гц), 7.71 д ($1H_{аром}$, J 7.9 Гц), 7.76 д.д. ($1H_{аром}$, J 8.6, J 2.1 Гц), 7.81 д ($1H_{аром}$, J 8.6 Гц), 8.08 д ($1H_{аром}$, J 2.1 Гц), 8.51 д ($1H_{аром}$, J 7.9 Гц), 11.96 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.02; Н 2.43; N 10.25. $C_{20}H_{11}Cl_2N_3O_3$. Вычислено, %: С 58.27; Н 2.69; N 10.19.

2-(4-Бромофенил)-3-метилбензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (7e). Выход 81%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.74 с (3H, CH_3), 7.42 т ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.62 т ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.65 д ($2H_{аром}$, J 8.4 Гц), 7.72 д ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 7.86 д ($2H_{аром}$, J 8.4 Гц), 8.49 д ($1H_{аром}$, J 8.0 Гц), 11.93 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.65; Н 2.98; N 10.12. $C_{20}H_{12}BrN_3O_3$. Вычислено, %: С 56.89; Н 2.86; N 9.95.

3-Метил-2-(4-метоксифенил)бензофуоро[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (7f). Выход 86%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.70 с (3H, CH_3), 3.87 с (3H, CH_3O), 7.17 д ($2H_{аром}$, J 8.8 Гц), 7.42 т ($1H_{аром}$, J 7.8 Гц), 7.58 д ($2H_{аром}$, J 8.8 Гц), 7.63 т ($1H_{аром}$, J 7.8 Гц), 7.71 д ($1H_{аром}$, J 7.8 Гц), 8.50 д ($1H_{аром}$, J 7.8 Гц), 11.89 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.33; Н 4.18; N 11.04. $C_{21}H_{15}N_3O_4$. Вычислено, %: С 67.56; Н 4.05; N 11.25.

3,7,9-Триметил-2-фенилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (10a). Выход 79%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.56 с (3H, CH_3), 2.70 с (3H, CH_3), 2.97 с (3H, CH_3), 7.21 с (1H, Py), 7.52–7.55 м ($5H_{аром}$),

10.00 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.71; Н 4.08; N 14.28. C₂₁H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 64.93; Н 4.15; N 14.42.

3,7,9-Триметил-2-(3-хлорофенил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (10b). Выход 74%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.48 с (3H, CH₃), 2.72 с (3H, CH₃), 2.97 с (3H, CH₃), 7.06 с (1H, Py), 7.62–7.70 м (3H_{аром}), 7.81–7.83 м (1H_{аром}). Найдено, %: С 59.43; Н 3.45; N 13.34. C₂₁H₁₅ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 59.64; Н 3.58; N 13.25.

3,7,9-Триметил-2-(4-хлорофенил)пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (10c). Выход 80%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.08 с (3H, CH₃), 2.71 с (3H, CH₃), 2.97 с (3H, CH₃), 7.16 с (1H, Py), 7.72 с (4H_{аром}). Найдено, %: С 59.43; Н 3.67; N 13.38. C₂₁H₁₅ClN₄O₂S. Вычислено, %: С 59.64; Н 3.58; N 13.25.

2-(2,4-Дихлорофенил)-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (10d). Выход 74%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.48 с (3H, CH₃), 2.52 с (3H, CH₃), 2.97 с (3H, CH₃), 6.93 с (1H, Py), 7.68–7.76 м (2H_{аром}), 8.01 д (1H_{аром}, *J* 2.1 Гц). Найдено, %: С 55.41; Н 2.97; N 12.39. C₂₁H₁₄Cl₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 55.15; Н 3.09; N 12.25.

2-(4-Бромфенил)-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (10e). Выход 76%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.08 с (3H, CH₃), 2.71 с (3H, CH₃), 2.97 с (3H, CH₃), 7.23 с (1H, Py), 7.65 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 7.86 д (2H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 10.03 с (1H, NH). Найдено, %: С 53.86; Н 3.08; N 12.14. C₂₁H₁₅BrN₄O₂S. Вычислено, %: С 53.97; Н 3.24; N 11.99.

2-(4-Метоксифенил)-3,7,9-триметилпиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]азепин-4,11(2*H*,10*H*)-дион (10f). Выход 82%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.56 с (3H, CH₃), 2.66 с (3H, CH₃), 2.97 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.17 д (2H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 7.24 с (1H, Py), 7.58 д (2H_{аром}, *J* 9.0 Гц), 9.96 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.32; Н 4.20; N 13.31. C₂₂H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 63.14; Н 4.34; N 13.39.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bunce R.A. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 13103–13159. doi 10.1016/0040-4020(95)00649-S
2. Parsons P.G., Penkett C.S., Shel A.J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195–206. doi 10.1021/cr950023+
3. Tietze L.F., Beifuss U. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163. doi 10.1002/anie.199301313
4. Padwaa A., Bur S. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 5341–5378. doi 10.1016/j.tet.2007.03.158
5. Tsuji E., Ando K., Kunitomo J., Yamashita M., Ohta S., Kohno S., Ohishi Y. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3139–3141. doi 10.1039/B307468D
6. Ando K., Tsuji E., Ando Y., Kuwata N., Kunitomo J., Yamashita M., Ohta S., Kohno S., Ohishi Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 625–635. doi 10.1039/B312682J
7. Bret  ch   A., Marchand P., Nourrisson M., Hautefaye P., De Nanteuil G., Duflos M. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 4767–4773. doi 10.1016/j.tet.2011.05.035
8. Viti G., Giannotti D., Nannicini R., Ricci R., Pestellini V. *J. Het. Chem.* **1991**, *28*, 379–384. doi 10.1002/jhet.5570280233
9. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Магийчук В.С., Литвин Р.З. *ЖОХ*. **2008**, *44*, 1712–1716. [Obushak N.D., Gorak Y.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *44*, 1689–1694.] doi 10.1134/S1070428008110213
10. Klenina O., Drapak I., Chaban T., Ogurtsov V., Chaban I., Golos I. *Chem. Chem. Technol.* **2013**, *7*, 397–404.
11. Горак Ю.И., Обушак Н.Д., Магийчук В.С., Литвин Р.З. *ЖОХ*. **2009**, *45*, 555–563. [Gorak Y.I., Obushak N.D., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *45*, 541–550.] doi 10.1134/S1070428009040125
12. Chaban T.I., Klenina O.V., Drapak I., Ogurtsov V.V., Chaban I.G., Novikov V.P. *Chem. Chem. Technol.* **2014**, *89*, 287–292.
13. Магийчук В.С., Потопник М.А., Обушак Н.Д. *ЖОХ*. **2008**, *44*, 1368–1376. [Matiichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *44*, 1352–1361.] doi 10.1134/S1070428008090182
14. Chaban T.I., Klenina O.V., Zimenkovsky B.S., Chaban I.G., Ogurtsov V.V., Shelepeten L.S. *Der Pharm. Chem.* **2016**, *8*, 534–542.

15. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 9501–9508. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
16. Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2678–2683. doi 10.1016/j.tet.2009.01.086
17. Chaban T., Klenina O., Harkov S., Ogurtsov V., Chaban I., Nektegayev I. *Pharmacia*. **2017**, *64*, 16–30.
18. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matiychuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6822–6824. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
19. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Матийчук 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
20. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. *Acta Chim. Slov.* **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acsi.2018.4570
21. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766. doi 10.1093/jnci/83.11.757
22. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
23. Boyd M.R., Teicher B.A. *Humana Press*. **1997**, *2*, 23–42.
24. Shoemaker R.H. *Nature Rev. Cancer*. **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951

Synthesis and Antitumor Activity of 2-Aryl-3-methyl-benzofuro[3,2-*b*]pyrazole[4,3-*e*]azepin-4,11(2*H*,10*H*)-dione and 2-Aryl-3,7,9-trimethylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]azepin-4,11(2*H*,10*H*)-diones

T. I. Chaban^{a,*}, Y. E. Matiichuk^a, V. Ya. Horishny^a, I. G. Chaban^a, and V. S. Matiychuk^b

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

*e-mail: chabantaras@ukr.net

^b Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodia 6

Received January 10, 2020; revised February 18, 2020; accepted February 22, 2020

The interaction of ethyl 1-aryl-4-(2-bromoacetyl)-5-methyl-1*H*-pyrazolocarboxylates with ortho-hydroxybenzonitrile and 4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitrile yielded previously undescribeds in the literature 2-aryl-3-methyl-benzofuro[3,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]azepin-4,11(2*H*,10*H*)-diones and 2-aryl-3,7,9-trimethylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*b*]pyrazolo[4,3-*e*]azepin-4,11(2*H*,10*H*)-diones, respectively. It was found that this reaction is implemented as a tandem process. A study of the antitumor activity of the synthesized compounds was condu. It was found that they exhibit moderate activity against most malignant tumor cells.

Keywords: organic synthesis, heterocyclization, tandem reactions, antitumor activity