

## ПОШУК ПРОТИРАКОВИХ АГЕНТІВ СЕРЕД НОВИХ N-ПОХІДНИХ 1H-ІЗОІНДОЛ-1,3(2H)-ДІОНУ ІЗ ТРИАЗИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У СТРУКТУРІ

Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

**Вступ.** У сучасній медичній практиці широко застосовуються лікарські засоби, які за хімічною будовою є похідними циклічних амідів. Серед них препарати з протисудомною, анксиолітичною, антидепресивною, іммуномодельюючою, антинеопластичною та іншими видами активності. До того ж, зазначений клас речовин є перспективним з точки зору синтетичної доступності для введення фармакофорних фрагментів.

**Мета дослідження.** З огляду на викладені вище факти, метою дослідження став синтез нових циклічних імідів – N-похідних 1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону з триазиновим фрагментом у структурі, а також скринінг одержаних сполук на протиракову активність.

**Матеріали та методи.** Реакцію вихідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів (I) із ангідридом фталевої кислоти проводили у льодяній оцтовій кислоті при кип'ятінні. Будова та індивідуальність синтезованих речовин підтверджені за допомогою комплексу фізико-хімічних методів (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-, ІЧ-, хромато-мас-, мас-спектри, рентгеноструктурний аналіз). Протипухлинний *in vitro* скринінг проведений для чотирьох сполук, які були відібрані Національним інститутом раку США, шляхом їх тестування на 60 лініях людських ракових клітин у концентрації 10,00 μM.

**Результати.** Досліджена реакція вихідних сполук I реалізується через стадію N-ацилування з подальшою гетероциклізацією, яка веде до утворення 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діонів (II). Зазначений факт може бути пояснений просторовою наближеністю карбоксильної групи до амідного зв'язку фталевого фрагмента. За результатами біологічного скринінгу встановлено, що синтезовані сполуки виявляють помірну протиракову активність. При цьому три речовини, що тестувалися, на 20-22% пригнічували ріст ліній раку нирок, а дві – ліній недрібноклітинного раку легенів.

**Висновки.** Взаємодія 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із ангідридом фталевої кислоти перебігає за «класичним» ацилуванням із подальшою циклізацією, продуктами якої є нові N-похідних 1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону із триазиновим фрагментом у молекулі (II). Структура синтезованих сполук підтверджена комплексом інструментальних методів аналізу. Одержаним 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діонам (II) притаманна протипухлинна активність, яка більш виражено реалізується відносно ліній раку нирок, молочної залози, а також недрібноклітинного раку легенів.