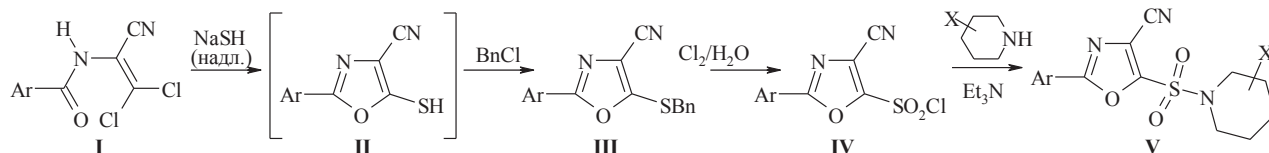


## СИНТЕЗ ТА ПРОТИРАКОВА АКТИВНІСТЬ НОВИХ 2-АРИЛ-[(ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)СУЛЬФОНІЛ]-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛІВ

Хімія функціональних похідних 1,3-оксазолу останніми роками розвивається особливо інтенсивно, що пов'язано з їх широким спектром біологічної активності [1]. Привертає увагу не тільки те, що структурним фрагментом багатьох біологічно активних природних сполук є оксазолний цикл, а й можливість задіяти його як прекурсор у багатьох синтетичних перетвореннях [2, 3]. Серед чисельних гетероциклів, які викликають зацікавленість біологів та фармацевтів, оксазолний цикл є важливим фрагментом сполук, які проявляють різноманітну біологічну активність, наприклад, нейротропну [4], протитрипаносомну [5], протигрибкову [6], протизапальну [7], антидепресантну та антиконвульсивну [8], антимікробну [9-11], антидіабетичну [12], рістрегулюючу [13, 14] та інші. Також, похідні 1,3-оксазолу відіграють фундаментальну роль у синтезі лікарських препаратів, таких, як протизапальні [15], імуномодулюючі [16], протимікробні, противірусні та протигрибкові [17, 18]. Дослідження показали їх високу протиракову активність [19-25]. QSAR розрахунки та експериментальні дослідження, проведені нами, виявили, що деякі похідні 1,3-оксазолу інгібують певні лінії ракових клітин [26, 27]. Це спонукало нас до синтезу та тестування на протипухлинну активність нової серії хімічних структур, які містять 1,3-оксазолний фрагмент, зокрема 2-арил-[(піперидин-1-іл)сульфоніл]-1,3-оксазол-4-карбонітрилів (V).

Сполуки V синтезували за методикою [28]. Як вихідні продукти були вибрані доступні 2-ароїламіно-3,3-дихлороакрилонітрили (I) [29], які під дією надлишку гідросульфиду натрію циклізуються у заміщені 5-меркаптооксазоли (II) за методикою [30]. Останні не виділяли в індивідуальному стані, а відразу перетворювали у продукти алкілування (III). Окиснювальне хлорування їх здійснювали у водній оцтовій кислоті при 0°C з утворенням 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів (IV) з виходами 55-75%. Взаємодію продуктів (IV) з піперидинами проводили у безводному діоксані в присутності триетиламіну та одержували бажані сульфоніламідні (V) з виходами 65-75%. Тестування сполук (V) *in vitro* здійснювали у Національному інституті раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA).

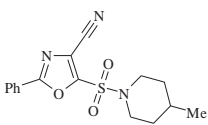
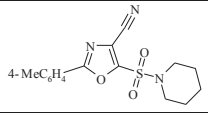
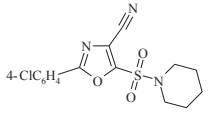
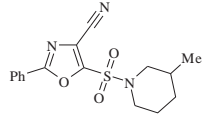


Дослідження сполук загальної формули V проводили на 60 лініях ракових клітин - представників лейкемії, меланоми, раку легенів, товстої кишки, мозку, яєчників, нирок, простати і грудей. Дослідження проводилося біохімічним способом *in vitro* при дії речовини у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Результати скринінгу показали, що отримані нами 2-арил-[(піперидин-1-іл)сульфоніл]-1,3-оксазол-4-карбонітрили суттєво впливають на ріст ракових клітин.

Так, в таблиці 1 представлені результати однодозового випробування ( $10^{-5}$  М розчин) сполук Va-г на 60 лініях ракових клітин. При цьому величина 100% означає відсутність інгібування, 0% - повне інгібування, -100% - повну загибель клітин. Як можна бачити з табл. 1, найбільш активними виявилися сульфаниламідні похідні піперидинів Va та Vб з середньою мітотичною активністю -13.23 та -18.51% відповідно. Ці сполуки було відібрано для наступного етапу дослідження, що полягав у тестуванні на 60 лініях клітин в п'яти різних концентраціях:  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  та  $10^{-8}$  моль/л.

На основі даних таких експериментів для сполук Va та Vб були розраховані три дозозалежних параметри, які характеризують активність речовини:  $\log_{10}GI_{50}$ ,  $\log_{10}TGI$  та  $\log_{10}LC_{50}$ , де  $GI_{50}$  – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % ракових клітин; TGI – концентрація сполуки, що повністю пригнічує ріст клітин;  $LC_{50}$  – концентрація сполуки, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. Результати поглибленого дослідження оксазолів Va та Vб підтвердили їх високий протипухлинний потенціал, причому спостерігався як значний рівень ефективного інгібування (середні значення  $\lg GI_{50}$  становлять відповідно -5.76 та -5.95), так і цитостатичний (середні значення  $\lg TGI$  становлять відповідно -5.28 та -5.52) та цитотоксичний (середні значення  $\lg LC_{50}$  становлять відповідно -4.75 та -4.95) ефекти на всі лінії ракових клітин (табл. 2,3).

Цитотоксичність 2-замішених 4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфоніламідів у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Формула	Середня мітотична активність на 60 лініях ракових клітин, %	Найбільш чутливі лінії клітин та мітотична активність, %			
<b>Va</b>		-13.23	K-562 (лейкемія) -27.22			
			MOLT-4 (лейкемія) -45.41			
			RPMI-8226 (лейкемія) -34.62			
			HOP-92 (рак легень) -34.77			
			NCI-H226 (рак легень) -63.05			
			NCI-H23 (рак легень) -62.69			
			NCI-H522 (рак легень) -78.38			
			COLO 205 (рак товстої кишки) -86.32			
			HCT-116 (рак товстої кишки) -100.00			
			HCT-15 (рак товстої кишки) -47.42			
			SW-620 (рак товстої кишки) -68.38			
			LOX IMVI (меланома) -100.00			
			M14 (меланома) -54.13			
			MDA-MB-435 (меланома) -64.23			
			SK-MEL-2 (меланома) -35.32			
			SK-MEL-28 (меланома) -54.08			
			SK-MEL-5 (меланома) -74.73			
			OVCAR-3 (рак яєчників) -72.09			
			OVCAR-8 (рак яєчників) -64.35			
			ACHN (рак нирок) -91.21			
SAKI-1 (рак нирок) -89.51						
RXF 393 (рак нирок) -98.82						
SN12C (рак нирок) -57.79						
UO-31 (рак нирок) -87.13						
BT-549 (рак молочної залози) -30.17						
T-47D (рак молочної залози) -32.93						
MDA-MB-468 (рак мол. залози) -69.95						
<b>Vb</b>		86.45	CCRF-CEM (лейкемія) -14.74			
			MOLT-4 (лейкемія) 5.94			
			SR (лейкемія) 4.79			
			NCI-H522 (рак легень) -16.90			
			LOX IMVI (меланома) 12.03			
			<b>Vr</b>		66.38	CCRF-CEM (лейкемія) -19.37
						K-562 (лейкемія) 8.13
						MOLT-4 (лейкемія) 3.57
						SR (лейкемія) -6.85
						NCI-H522 (рак легень) -66.81
						HCT-116 (рак товстої кишки) -56.58
						SW-620 (рак товстої кишки) -62.60
						LOX IMVI (меланома) -40.34
MALME-3M (меланома) -13.27						
M14 (меланома) 23.41						
ACHN (рак нирок) 21.94						
TK-10 (рак нирок) 22.69						
MDA-MB-468 (рак мол. залози) 31.20						
T-47D (рак молочної залози) -4.43						
MCF7 (рак молочної залози) 37.36						
<b>V6</b>		-18.51	HL-60(TB) (лейкемія) -57.01			
			MOLT-4 (лейкемія) -41.86			
			RPMI-8226 (лейкемія) -42.02			
			HOP-92 (рак легень) -37.91			
			NCI-H226 (рак легень) -36.24			
			NCI-H23 (рак легень) -54.62			
			NCI-H522 (рак легень) -75.15			
			COLO 205 (рак товстої кишки) -92.62			
			HCT-116 (рак товстої кишки) -100.00			
			HCT-15 (рак товстої кишки) -53.74			

Таблиця 2

Результати поглибленого *in-vitro* скринінгу сполуки (Va) у граденті концентрацій  $10^{-4}$  –  $10^{-8}$ М

Лінія клітин	Log <sub>10</sub> GI50	Log <sub>10</sub> TGI	Log <sub>10</sub> LC50
<b>Лейкемія</b>			
CCRF CEM	-6.63	-6.00	>4.00
HL-60(TB)	-5.77	-5.39	-
K-562	-6.46	-	>4.00
MOLT-4	-6.58	-6.10	>4.00
RPMI-8226	-5.72	-5.29	>4.00
SR	-6.67	-	>4.00
<b>Рак легень</b>			
A549/ATCC	-5.41	-4.67	>4.00
HOP-62	-5.48	-4.95	-4.48
HOP-92	-5.59	-5.17	-4.61
NCI-H226	-5.89	-5.42	-4.48
NCI-H322M	-4.99	-4.65	-4.32
NCI-H460	-5.55	-5.07	-4.16
<b>Рак товстої кишки</b>			
COLO205	-5.94	-5.61	-5.29
HCC-2998	-5.61	-5.24	-4.69
HCT-116	-6.36	-5.79	-5.37
HCT-15	-6.42	-5.58	-4.49
HT29	-5.78	-5.43	-5.07
KM12	-5.33	>4.00	>4.00
SW-620	-6.17	-5.67	-5.25
<b>Рак центральної нервової системи</b>			
SF-268	-5.46	-4.92	-4.44
SF-539	-5.71	-5.43	-5.16
SNB-19	-4.97	-4.65	-4.32
SNB-75	-4.77	-4.38	>4.00
U251	-5.62	-5.13	-4.58
<b>Меланома</b>			
LOX IMVI	-5.95	-5.62	-5.28
MALME-3M	-5.85	-5.41	-4.93
M14	-5.89	-5.45	-5.00
MDA-MB-435	-5.94	-5.58	-5.22
SK-MEL-2	-5.70	-5.34	-4.95

Лінія клітин	Log <sub>10</sub> GI50	Log <sub>10</sub> TGI	Log <sub>10</sub> LC50
SK-MEL-28	-5.70	-5.36	-5.02
SK-MEL-5	-5.80	-5.52	-5.23
UACC-257	-5.81	-5.51	-5.21
UACC-62	-5.70	-5.33	-4.89
<b>Рак яєчників</b>			
IGROV1	-5.76	-5.33	-4.80
OVCAR-3	-5.74	-5.46	-5.18
OVCAR-4	-5.77	-5.51	-5.26
OVCAR-5	-5.72	-5.45	-5.19
OVCAR-8	-5.69	-4.99	-4.34
NCI/ADR-RES	-5.57	-5.13	>4.00
SK-OV-3	-4.97	-4.31	>4.00
<b>Рак нирок</b>			
786-0	-5.71	-5.38	-5.06
A498	-5.54	-4.83	-4.41
ACHN	-5.86	-5.56	-5.27
CAKI-1	-5.76	-5.48	-5.20
RXF 393	-5.74	-5.48	-5.22
SN12C	-5.64	-5.18	-4.59
TK-10	-5.70	-5.46	-5.21
UO-31	-5.88	-5.57	-5.27
<b>Рак простати</b>			
PC-3	-5.70	-5.35	-4.99
DU-145	-5.74	-5.47	-5.19
<b>Рак молочної залози</b>			
MCF7	-5.95	-5.52	-5.09
MDA-MB-231/ATCC	-5.67	-5.29	-4.77
HS-578T	-5.41	>4.00	>4.00
BT-549	-5.80	-5.47	-5.13
T-47D	-5.78	-5.44	-5.11
MDA-MB-468	-5.91	-5.55	-5.18
<b>Середнє значення</b>	-5.76	-5.28	-4.75

Таблиця 3

Результати поглибленого *in-vitro* скринінгу сполуки (Vб) у градисенті концентрацій  $10^{-4}$ - $10^{-8}$ М

Лінія клітин	Log <sub>10</sub> GI50	Log <sub>10</sub> TGI	Log <sub>10</sub> LC50
<b>Лейкемія</b>			
CCRF CEM	-6.72	-6.16	>4.00
HL-60(TB)	-5.81	-5.44	-5.06
K-562	-6.53	-5.91	>4.00
MOLT-4	-6.61	-6.19	>4.00
RPMI-8226	-5.78	-5.83	>4.00
SR	-6.81	-	>4.00
<b>Рак легень</b>			
A549/ATCC	-5.72	-5.38	-
HOP-62	-5.76	-5.50	-5.24
HOP-92	-5.75	-5.48	-5.21
NCI-H226	-5.86	-5.40	-4.42
NCI-H23	-5.94	-5.58	-5.22
NCI-H322M	-5.60	-5.13	-4.50
NCI-H460	-5.70	-5.36	-
<b>Рак товстої кишки</b>			
COLO205	-6.31	-5.82	-5.40
HCC-2998	-5.72	-5.45	-5.19
HCT-116	-6.67	-6.28	-5.77
HCT-15	-6.61	-6.15	-5.49
HT29	-5.90	-5.51	-5.13
KM12	-5.38	-4.68	>4.00
SW-620	-6.46	-5.91	-5.30
<b>Рак центральної нервової системи</b>			
SF-268	-5.74	-5.33	>4.00
SF-539	-5.78	-5.52	-5.26
SNB-19	-5.51	-4.82	>4.00
SNB-75	-5.20	>4.00	>4.00
U251	-5.79	-5.52	-5.25
<b>Меланома</b>			
LOX IMVI	-6.25	-5.71	-5.32
MALME-3M	-6.52	-6.08	-5.33
M14	-6.10	-5.68	-5.28
MDA-MB-435	-6.21	-5.70	-5.34
SK-MEL-2	-5.82	-5.51	-5.19

Лінія клітин	Log <sub>10</sub> GI50	Log <sub>10</sub> TGI	Log <sub>10</sub> LC50
SK-MEL-28	-5.73	-5.41	-5.09
SK-MEL-5	-5.89	-5.59	-5.29
UACC-257	-5.83	-5.55	-5.26
UACC-62	-5.81	-5.54	-5.27
<b>Рак яєчників</b>			
IGROV1	-5.98	-5.59	-5.20
OVCAR-3	-5.97	-5.58	-5.19
OVCAR-4	-5.77	-5.44	-5.11
OVCAR-5	-5.77	-5.51	-5.25
OVCAR-8	-6.22	-5.66	-
NCI/ADR-RES	-5.60	-	>4.00
SK-OV-3	-5.46	-4.54	>4.00
<b>Рак нирок</b>			
786-0	-5.78	-5.49	-5.21
A498	-5.74	-5.41	-5.09
ACHN	-6.64	-6.31	-5.94
CAKI-1	-5.84	-5.53	-5.22
RXF 393	-5.83	-5.54	-5.25
SN12C	-5.82	-5.51	-5.21
TK-10	-5.70	-5.46	-5.22
UO-31	-6.12	-5.68	-5.33
<b>Рак простати</b>			
PC-3	-5.80	-5.52	-5.24
DU-145	-5.78	-5.51	-5.24
<b>Рак молочної залози</b>			
MCF7	-6.11	-5.61	-5.18
MDA-MB-231/ATCC	-5.82	-5.52	-5.22
HS-578T	-5.56	-5.10	>4.00
BT-549	-5.85	-5.56	-5.26
T-47D	-5.91	-5.51	-5.11
MDA-MB-468	-5.96	-5.57	-5.17
<b>Середнє значення</b>	-5.95	-5.52	-4.95

Як можна бачити з табл. 1, характер біологічної дії сполук **V** є залежним від їх хімічної структури. Так, при порівнянні активності сполук **Va** та **Vб**, будова яких відрізняється лише положенням метильної групи піперидинового залишку, можна спостерігати зниження мітотичної дії сполуки **Vб** на лінію клітин LOX IMVI меланоми порівняно зі сполукою **Va**. Що стосується дії на лінію клітин OVCAR-3 раку яєчників, то вона, навпаки, зростає. В той же час, цитотоксичність цих сполук відносно ліній клітин RXF 393, ACHN раку нирок та HCT-116 раку товстої кишки залишається співмірною та високою. Більш суттєві зміни в структурі сполук **V** приводять до більшої відмінності за характером біологічної дії. І тому питання розробки та синтезу більш універсальних за характером дії та активніших 2-арил-[(піперидин-1-іл)сульфоніл]-1,3-оксазол-4-карбонітрилів залишається відкритим, а робота в цьому напрямку потребує продовження.

### Експериментальна хімічна частина

ІЧ спектри сполук записували на спектрометрі Vertex 70 в КВг. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  отримані на приладі Bruker AVANCE DRX-500 (500, 125 МГц відповідно) у розчині DMSO- $d_6$  або  $\text{CDCl}_3$  (внутрішній стандарт – TMS). Хромато-мас-спектри були записані при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL. Параметри хромато-мас-аналізу: колонка – Zorbax SB-C18 1.18 мкм  $4.6 \times 15$  мм (PN 821975-932); розчинники – а) ацетонітрил-вода - (95:5), б) 0.1% водна трифлуорооцтова кислота; потік елюента – 3 мл/хв.; об'єм вприскування – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 285 нм; метод іонізації – хімічна йонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування –  $m/z$  80-1000.

**2-Арил-5-(піперидиніл-1-сульфоніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрили (V)** (загальна методика). До розчину 0.001 моль сполуки (**IV**) додавали 0.0008 моль одного з піперидинів та 0.0008 моль триетиламіну, суміш кип'ятили 2 год., залишали при 20-25°C на 12 год., осад відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, відфільтровували, висушували і сполуки (**V**) очищали перекристалізацією.

**5-[(4-Метилпіперидин-1-іл)сульфоніл]-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбонітрил (Va)**. Вихід 74%. Т.пл. 146-148°C (EtOH). ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1163, 1375 ( $\text{SO}_2$ ), 2250 (CN).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.89 (д, 3H,  $J=6.0$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.12-1.24 (м, 2H, піперидин), 1.42-1.54 (м, 1H, піперидин), 1.73-1.77 (м, 2H, піперидин), 2.92-3.00 (м, 2H, піперидин), 3.71-3.75 (м, 2H, піперидин), 7.62-7.74 (м, 3H, Ar), 8.06 (д,  $J=7.6$ , 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.7 ( $\text{C}_{\text{окс.}}^2$ ), 152.1 ( $\text{C}_{\text{окс.}}^5$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.3 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 127.6 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{\text{окс.}}^4$ ), 110.3 (CN), 46.5 ( $2\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 33.3 ( $2\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 30.0 ( $\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 332  $[\text{M}+1]^+$ .

**5-[(3-Метилпіперидин-1-іл)сульфоніл]-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбонітрил (Vб)**. Вихід 71%. Т.пл. 141-143°C (EtOH). ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1170, 1377 ( $\text{SO}_2$ ), 2249 (CN).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 0.89 (д,  $J=6$  3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96-1.08 (м, 1H, піперидин), 1.48-1.57 (м, 1H, піперидин), 1.67-1.80 (м, 3H, піперидин), 2.61-2.67 (м, 1H, піперидин), 2.91-2.98 (м, 1H, піперидин), 3.59-3.68 (м, 2H, піперидин), 7.63-7.73 (м, 3H, Ar), 8.06 (д,  $J=7.6$ , 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 163.7 ( $\text{C}_{\text{окс.}}^2$ ), 152.2 ( $\text{C}_{\text{окс.}}^5$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.3 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 127.6 ( $2\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 117.9 ( $\text{C}_{\text{окс.}}^4$ ), 110.3 (CN), 52.9 ( $\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 46.5 ( $\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 31.8 ( $\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 30.9 ( $\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 24.7 ( $\text{C}_{\text{піперидин}}$ ), 18.7 ( $\text{CH}_3$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 332  $[\text{M}+1]^+$ .

**2-[(4-Метилфеніл)-5-(піперидин-1-сульфоніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (Vc)**. Вихід 70%. Т.пл. 188-190°C (EtOH). ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1165, 1374 ( $\text{SO}_2$ ), 2249 (CN).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.62-1.66 (м, 6H, піперидин), 2.44 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64-3.68 (м, 4H, піперидин), 7.45 (д, 2H,  $J=7.5$ , Ar), 7.96 (д, 2H,  $J=7.5$ , Ar). Мас-спектр,  $m/z$ : 267  $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ .

**5-(Піперидин-1-сульфоніл)-2-(4-хлорофеніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (Vd)**. Вихід 70%. Т.пл. 173-175°C (EtOH). ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1165, 1374 ( $\text{SO}_2$ ), 2251 (CN).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.61-1.65 (м, 6H, піперидин), 3.57-4.01 (м, 4H, піперидин), 7.72 (д, 2H,  $J=7.4$ , Ar), 8.07 (д, 2H,  $J=7.4$ , Ar). Мас-спектр,  $m/z$ : 287  $[\text{M}-\text{SO}_2]^+$ .

### Експериментальна біологічна частина

Ракові клітини вирощували у середовищі RPMI 1640, що містили 5 % ембріональної сироватки великої рогатої худоби і 2 ммоль/л L-глутаміну, в платах для мікротитрування з 96 лунками. Об'єм середовища у кожній лунці становив 100 мкл, а кількість клітин – від 5000 до 40000 в залежності від часу подвоєння конкретної лінії. Після інокуляції плати інкубували при 37 °C 24 год. і частину лунок кожної лінії обробляли трихлорооцтовою кислотою для визначення популяції клітин до моменту додавання досліджуваної сполуки ( $T_2$ ) як описано нижче.

Заздалегідь готували 4 mM розчин однієї із сполук в ДМСО, перед випробуванням його розбавляли середовищем, що містить 50 мкг/мл гентаміцину, до концентрації вдвічі більше необхідної. Додавали

100 мкл такого розчину в лунки з клітинами (поряд з контрольним розчином без сполуки) та плати інкубували 48 год. при 37 °С. Випробування закінчували додаванням 50 мкл концентрованого (0.5 г/мл для скоагульованих клітин і 0.8 г/мл для суспендованих) розчину трихлорооцтової кислоти і інкубуванням плат при 4 °С протягом 1 год. Надосадову рідину з лунок видаляли, залишок промивали водою.

У кожену лунку додавали 100 мкл розчину сульфородаміну Б з концентрацією 4 мг/мл у 1%-ній оцтовій кислоті, плати витримували 10 хв. при кімнатній температурі. Лунки промивали п'ять разів 1%-ним розчином оцтової кислоти для видалення незв'язаного барвника і висушували. Для вилучення зв'язаного речовиною клітин барвника в лунки додавали 10 мМ розчину Trizma® Base (2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол) і визначали величину поглинання екстрактом світла довжиною хвилі 515 нм ( $T_i$ ).

Ступінь пригнічення росту клітин ( $GI$ ) розраховували за формулами [31-33]:

$$GI = \frac{T_i - T_z}{C - T_z} \times 100 \% \quad \text{при } T_i \geq T_z$$

$$GI = \frac{T_i - T_z}{T_z} \times 100 \% \quad \text{при } T_i < T_z$$

$T_i$  - поглинання після дії хімічної сполуки заданої концентрації;

$T_z$  - поглинання до додавання сполуки;

$C$  - поглинання лунки з контрольним розчином.

## РЕЗЮМЕ

Таким чином, нами синтезовано нові 2-арил-5-(піперидиніл-1-сульфоніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрили, які можуть розглядатися як потенційні «структури-лідери», що характеризуються високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ракових клітин, а також значними цитостатичною та цитотоксичною активностями.

## РЕЗЮМЕ

Синтезированы новые 2-арил-5-(пиперидинил-1-сульфонил)-1,3-оксазол-4-карбонитрилы, которые могут рассматриваться как потенциальные «структуры-лидеры». Они характеризуются высоким уровнем эффективного ингибирования роста всех тестируемых раковых клеток, а также значительными цитостатической и цитотоксической активностями.

## SUMMARY

The new 2-aryl-5-(piperidine-1-sulfonyl)-oxazole-4-carbonitriles were synthesized. Anticancer activity of these compounds was studied. The relationship between structure and activity of these compounds was investigated.

## ЛІТЕРАТУРА

- Jin Z. Muscarine, Imidazole, Oxazole and Thiazole / Z. Jin // Alkaloids. Nat. Prod. Rep. – 2016. – Vol. 33. – P. 1268-1317.
- Joshi S. Systematic Scientific Study of 1, 3-Oxazole Derivatives as a Useful Lead for Pharmaceuticals / S. Joshi, A. S. Bisht, D. Juyal // A review. The Pharm. Innov. J. – 2017. – Vol. 6. – P. 109-117.
- Advanced Synthetic and Pharmacological Aspects of 1,3-Oxazoles and Benzoxazoles / A. Ghani, E. A. Hussain, Z. Sadiq, N. Naz // Ind. J.Chem. – 2016. – Vol. 55B. – P. 833-853.
- Synthesis and Biological Activity of Novel 5-( $\omega$ -Aryloxyalkyl)oxazole Derivatives as Brain-Derived Neurotrophic Factor Inducers / T. Maekawa, N. Sakai, H. Tawada, K. Murase, M. Hazama, Y. Sugiyama, Y. Momose // Chem. Pharm. Bull. – 2003. – Vol. 51. – P. 565-573.
- Trypanocidal Activity of Synthetic Heterocyclic Derivatives of Active Quinones from *Tabebuia* sp. / A. V. Pinto, C. N. Pinto, Mdo C. Pinto, R. S. Rita, C. A. Pezzella, S. L. de Castro // Arzneimittelforschung. – 1997. – Vol. 47. – P. 74-79.
- Rawat B. S. Synthesis and Evaluation of Some New Thiazole/Oxazole Derivatives for Their Biological Activities / B. S. Rawat, S. K. Shukla // World J. Pharm. and Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 5. – P. 1473-1482.
- Niraimathi V. Evaluation of In Vitro Anti-inflammatory Activity of Azomethines of Aryl Oxazoles / V. Niraimathi, S. A. Jerad, T. Latha // E-J. Chem. – 2011. – Vol. 8. – P. 392-394.
- Design, Synthesis and Evaluation of the Antidepressant and Anticonvulsant Activities of Triazole-Containing Benzo[d]oxazoles / M. X. Song, X. Deng, B. Q. Rao, B. B. Cheng, Y. Wu, H. Zeng, Y. G. Luo // CNS Neurol. Disord. Drug Targets – 2017. – Vol. 16. – P. 187 – 198.
- Synthesis, Characterization and Comparative Study the Microbial Activity of Some Heterocyclic Compounds Containing Oxazole and Benzothiazole moieties / I. H. R. Tomi, J. H Tomma, A. H. R. Al-Daraji, A. H. Al-Dujaili // J. Saudi Chem. Soc. – 2015. – Vol. 19– P. 392–398.
- QSAR Studies, Design, Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Azole Derivates / V. Kovalishyn, Kopernic, S. Chumachenko, O. Shablukin, K. Kondratyuk, S. Pil'о, V. Prokopenko, V. Brovarets, L. Metelytsia // Comp. Biol. Bioinformatics. – 2014. – Vol. 2(2). – P. 25-32.

11. *In Vitro* Activity of Novel 1,3-Oxazole Derivatives Against Human Papillomavirus / M. V. Kachaeva, A. M. Kornienko, V. M. Prokopenko, V. V. Zhirnov, M. N. Prichard, K. A. Keith, G. Yang, H. K. Wang, N. S. Benarjee, L. T. Chow, T.R. Broker, V. S. Brovarets // *Ibnosina J. Med. Biomed. Sci.* – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 111-118.
12. Novel 2-Aryl-Naphtho[1,2-D]oxazole Derivatives as Potential PTP-1B Inhibitors Showing Antihyperglycemic Activities / A. Kumar, P. Ahmad, R.A. Maurya, A. B. Singh, A.K. Srivastava // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 44. – P. 109-116.
13. Application of Synthetic Low Molecules Weight Heterocyclic Compounds Derivatives of Pyrimidine, Pyrazole and Oxazole in Agricultural Biotechnology as a New Plant Growth Regulating Substances / V. A. Tsygankova, Ya. V. Andrusevich, O. I. Shtompel, O. V. Romaniuk, M. Yu. Yaikova, A. O. Hurenko, R. M. Solomyanuy, E. R. Abdurakhmanova, S. V. Klyuchko, O. V. Holovchenko, O. M. Bondarenko, V. S. Brovarets // *Int. J. Med. Biotechnology Genetico.* – 2017. – Vol. 2. – P. 10-32.
14. Study of Growth Regulating Activity Derivatives of [1,3]oxazolo[5,4-d]pyrimidine and N-Sulfonyl Substituted of 1,3-Oxazoles on Soybean, Flax and Pumpkin Plants / V. Tsygankova, Ya. Andrusevich, O. Shtompel, S. Pilyo, V. Prokopenko, A. Kornienko, Ya. V. Andrusevich, O. I. Shtompel, V. Brovarets // *Int. J. Chem. Studies.* – 2016. – Vol. 4(5). – P. 106-120.
15. Abraham E. Synthesis of Novel 2-Phenyl-1,3-Oxazole Derivatives As Non-Acidic Anti Inflammatory Agent and Evaluation By *In Silico*, *In Vitro* and *In Vivo* Methods / E. Abraham, A. V. Chandewar // *Indo American J. Pharm. Research.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1257-1266.
16. Synthesis and Immunomodulatory Properties of Selected Oxazolone Derivatives / M.A. Mesaik, S. Rahat, K. M. Khan, Zia-Ullah, M. I. Choudhary, S. Murad, Z. Ismail, Atta-ur-Rahman, A. Ahmad // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004 – Vol. 2. – P. 2049-2057.
17. Swellmeen L. 1,3-Oxazole Derivatives: A Review of Biological Activities as Antipathogenic / L. Swellmeen // *Pharma Chem.* – 2016. – Vol. 8. – P. 269-286.
18. Sadek B. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Evaluation of Oxadiazole Congeners / B. Sadek, K. M. Fahelelbom K. M. // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16. – P. 4339-4347.
19. Oxazole: A Promising Building Block for the Development of Potent Antitumor Agents / H. Zhou, J. Q. Cheng, Z. S. Wang, F. H. Chen, X. H. Liu // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 16. – P. 3582–3589.
20. Synthesis and Molecular Docking Studies of Novel 2-Phenyl-4-Substituted Oxazole Derivatives as Potential Anti-cancer Agents / A. O. H. El-Nezhawy, A. F. Eweas, M. A. A. Radwan, T. B. A. El-Naggar // *J. Het. Chem.* – 2016. – Vol. 53. – P. 271–279.
21. Potent Anticancer and Antimicrobial Activities of Pyrazole, Oxazole and Pyridine Derivatives Containing 1,2,4-Triazine Moiety / A.S. Abd El-All, S. A. Osman, H. M. F. Roaiah, M. M. Abdalla, A. A. Abd El Aty, W. H. Abd El-Hady // *Med. Chem. Res.* – 2015. – Vol. 24. – P. 4093-4104.
22. An Expedient Synthesis and Anticancer Activity of Novel 4-(3'-indolyl)oxazoles / D. Kumar, N. M. Kumar, S. Sundaree, E. O. Johnson, K. Shah // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1244-1249.
23. Novel 5-methyl-2-[(un)substituted phenyl]-4-{4,5-dihydro- 3-[(un)substituted phe-nyl]-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-yl)pyrazol-1-yl}-oxazole Derivatives: Synthesis and Anticancer Activity / X. Liu, L. Bai, C. Pan, B. Song, H. Zhu // *Chin. J. Chem.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1957-1961.
24. Synthesis and biological activity of novel 5-(omega-aryloxyalkyl)oxazole Derivatives as Brain-derived Neurotrophic Factor Inducers / T. Maekawa, N. Sakai, H. Tawada, K. Murase, M. Hazama, Y. Sugiyama, Y. Momose // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* – 2003. – Vol. 51. – P. 565-573.
25. Study on Synthesis and Different Biological Activities of Oxazole Based Derivatives / P. Shriram, D. Kumar, I. Sudhir, K. A. Asif // *Unique Res. J. Chem. (URJC).* – 2013. – Vol. 1. – P. 16-29.
26. Semenyuta I. 1,3-Oxazole Derivatives as Potential Anticancer Agents: Computer Modeling and experimental study / I. Semenyuta, V. Kovalishyn, V. Tanchuk, S. Pilyo, V. Zybrev, V. Blagodatnyy, O. Trokhimenko, V. Brovarets, L. Metelytsia // *Comput. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 65. – P. 8-15.
27. Использование QSAR моделей для поиска ингибиторов тубулина в ряду производных 1,3-оксазола / И. В. Семенюта, В. В. Ковалишин, С. Г. Пильо, В. Н. Благодатный, Е. П. Трохименко, В. С. Броварец, Л. А. Метелица // *Доп. НАН України.* – 2014. – № 12. – С. 152-157.
28. Синтез 2-арил-4-циано-1,3-оксазол-5-сульфонилхлоридов и N-замещенных сульфониламидов на их основе / А.Н. Корниенко, С.Г. Пильо, В.М. Прокопенко, В.С. Броварец // *Журн. общ. хим.* – 2012. – Т. 82, №11. – С. 1865-1869.
29. Драч Б.С. Взаимодействие  $\alpha$ -ациламино- $\beta,\beta$ -дихлоракрилонитрилов с первичными аминами / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, Т.Я. Лавренюк // *Журн. орг. хим.* – 1974. – Т.10, №6. – С. 1271-1274.
30. Виноградова Т.К. Синтез 2,4-замещенных-5-меркаптооксазолов / Т.К. Виноградова, А.А. Кисиленко, Б.С. Драч // *Журн. орг. хим.* – 1982. – Т. 18, №9. – С. 1864-1869.
31. 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, M. L. Hursey, M. J. Czerwinski, D. L. Fine, B. J. Abbott, J. G. Mayo, R. H. Shoemaker, M. R. Boyd // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
32. 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.
33. 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 Develop. Res.* – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.

Поступило до редакції 16.11.2017 р.