



(51) МПК
C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 498/22 (2022.08); *A61K 31/4985* (2022.08); *A61K 31/4162* (2022.08); *A61P 35/00* (2022.08); *A61P 35/02* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2021123116, 30.07.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2021Дата регистрации:
08.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.07.2021

(45) Опубликовано: 08.12.2022 Бюл. № 34

Адрес для переписки:
450075, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Ибрагимов Асхат Габдрахманович (RU),
 Рахимова Елена Борисовна (RU),
 Кирсанов Виктор Юрьевич (RU),
 Джемилева Лия Усейновна (RU),
 Дьяконов Владимир Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

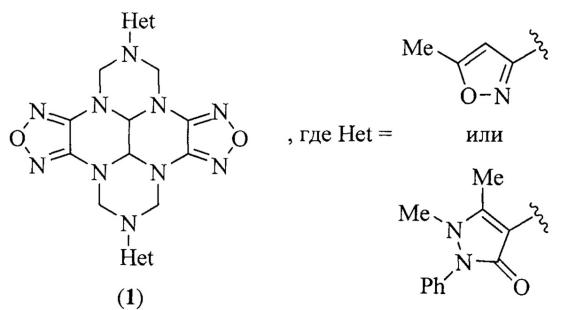
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
 БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
 УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
 ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
 ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
 РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2736378 С1, 16.11.2020. RU
2696778 С1, 06.08.2019. RU 2561506 С1,
27.08.2015. DE 3801944 A1, 27.07.1989.

(54) 2,8-БИС-(5-МЕТИЛИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ ИЛИ 1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-2,3,8,9,12c,12d-ГЕКСАГИДРО-1Н,7Н-5,11-ДИОКСА-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-ДЕКААЗАДИЦИКЛОПЕНТА[е,1]ПИРЕНЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ С ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадицикlopента[е,1]пиренам общей формулы (1):



Также описан способ получения указанного выше соединения, заключающийся во взаимодействии гетариламина общей формулы Het-NH₂ (где Het= 5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил) с формальдегидом и 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-c][3,4-h]декалином в присутствии катализатора конц. HCl при мольном соотношении гетариламин : формальдегид : 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-c][3,4-h]декалин : HCl=2:4:1:(0.03-0.07) в среде CH₃OH-ДМСО при температуре 20°C и атмосферном давлении в течение 2.5-3.5 ч. Полученные гетероциклы проявляют цитотоксическую активность и могут найти применение в качестве соединений-

 C1
278543
RU

 RU
2785543
C1

R U 2 7 8 5 5 4 3 C 1

R U 2 7 8 5 5 4 3 C 1

кандидатов для разработки лекарственных препаратов с противоопухолевой активностью и

антипролиферативным действием. 3 н.п. ф-лы, 2 табл., 6 пр.



(51) Int. Cl.

C07D 498/22 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 498/22 (2022.08); *A61K 31/4985* (2022.08); *A61K 31/4162* (2022.08); *A61P 35/00* (2022.08); *A61P 35/02* (2022.08)

(21)(22) Application: 2021123116, 30.07.2021

(24) Effective date for property rights:
30.07.2021Registration date:
08.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: 30.07.2021

(45) Date of publication: 08.12.2022 Bull. № 34

Mail address:
450075, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I
KATALIZA UFITS RAN

(72) Inventor(s):

Ibragimov Askhat Gabdrakhmanovich (RU),
Rakhimova Elena Borisovna (RU),
Kirsanov Viktor Yurevich (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU)

(73) Proprietor(s):

FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIJ FEDERALNYJ
ISSLEDOVATELSKIJ TSENTR ROSSIJSKOJ
AKADEMII NAUK (RU)

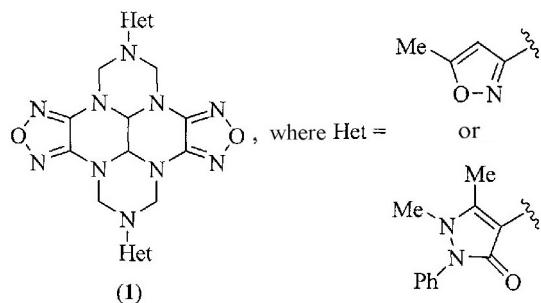
RU 2785543 C1

(54) 2,8-BIS-(5-METHYLOXAZOL-3-YL OR 1,5-DIMETHYL-3-OXO-2-PHENYL-1,2-DIHYDRO-3H-PYRAZOL-4-YL)-2,3,8,9,12c,12d-HEXAHYDRO-1H,7H-5,11-DIOXA-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-DECAAZADICYCLOPENTA[e,l]PYRENES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND APPLICATION IN AS A PRODUCT WITH CYTOTOXIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to 2,8-bis-(5-methylisoxazol-3-yl or 1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-4-yl)-2,3,8,9,12c,12d-hexahydro-1H,7H-5,11-dioxa-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-decaazadicyclopenta[e,l]pyrenes of general formula (one):



Also described is a method for obtaining the above compound, which consists in the interaction of hetarylamine of the general formula $\text{Het}-\text{NH}_2$ (where $\text{Het} = 5\text{-methylisoxazol-3-yl}$ or $1,5\text{-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-4-yl}$) with formaldehyde and 1,4,5,8-tetraazafurazano[3,4-c][3,4-h]decalin in the presence of a conc. HCl at the molar ratio of hetarylamine : formaldehyde : 1,4,5,8-tetraazafurazano[3,4-c][3,4-h]decalin : HCl = 2:4:1: (0.03-0.07) in CH_3OH -DMSO at a temperature of 20°C and atmospheric pressure for 2.5-3.5 hours.

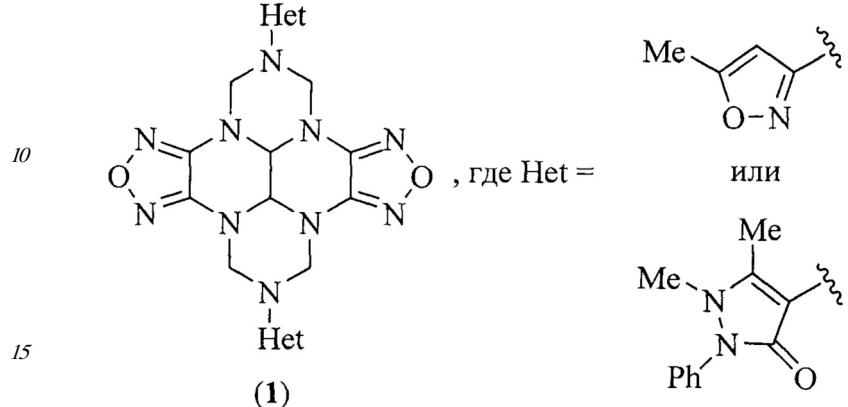
EFFECT: resulting heterocycles exhibit cytotoxic activity and can be used as candidate compounds for the development of drugs with antitumor activity and antiproliferative activity.

3 cl, 2 tbl, 6 ex

RU 2785543 C1

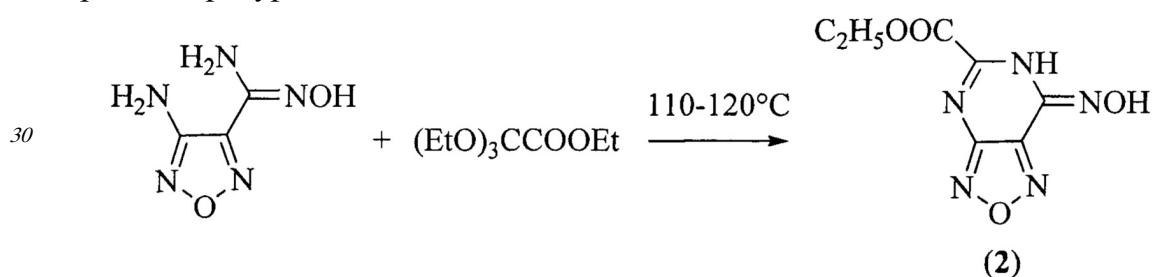
Предлагаемое изобретение относится к органической химии, конкретно, к 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадицикlopента[e,l]пиренам общей формулы (1), способу их получения и

5 применению:



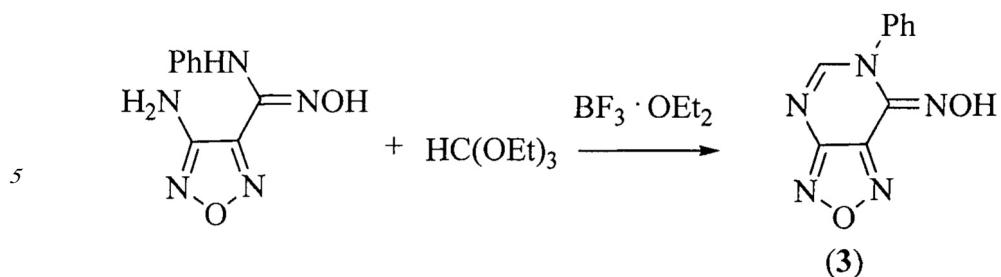
Гетероциклы, содержащие оксадиазольный фрагмент, представляют интерес в качестве соединений-кандидатов для разработки препаратов с противоопухолевой [Elena B. Rakhimova, Victor Yu. Kirsanov, Ekaterina S. Mescheryakova, et al. ACS Medical Chemistry Letters 2019, 10(3), 378-382] активностью и с антитромбоцитарным [Sheremetev, A.B.; Dmitriev, D.E.; Lagutina, N.K.; et al. Mendeleev Commun. 2010, 20, 132-134] действием.

Известен способ [V.G. Andrianov, E.N. Rozhkov, A.V. Eremeev. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1994, 30, 4, 470] получения 7-оксимино-5-этоксикарбонил-6,7-дигидрофуразано[3,4-*e*]пиrimидина (2) внутримолекулярной циклизацией 4-аминофуразан-3-карбоксиамидоксима с этиловым эфиром триэтоксиуксусной кислоты при температуре 110–120°C.



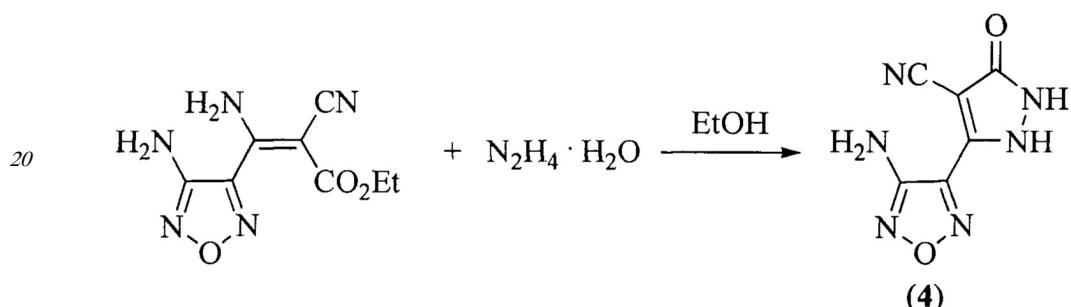
³⁵ Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12e-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пирены общей формулы (1).

Известен способ [V.G. Andrianov, E.N. Rozhkov, A.V. Eremeev. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1994, 30, 4, 470] получения 7-гидроксимино-6-фенил-6,7-дигидроуразано [3,4-d]пиримидина (3) циклизацией 4-аминоуразан-3-карбокси-N-фениламидоксима и триэтилортогоформиата в присутствии эфирата трифтогида бора.



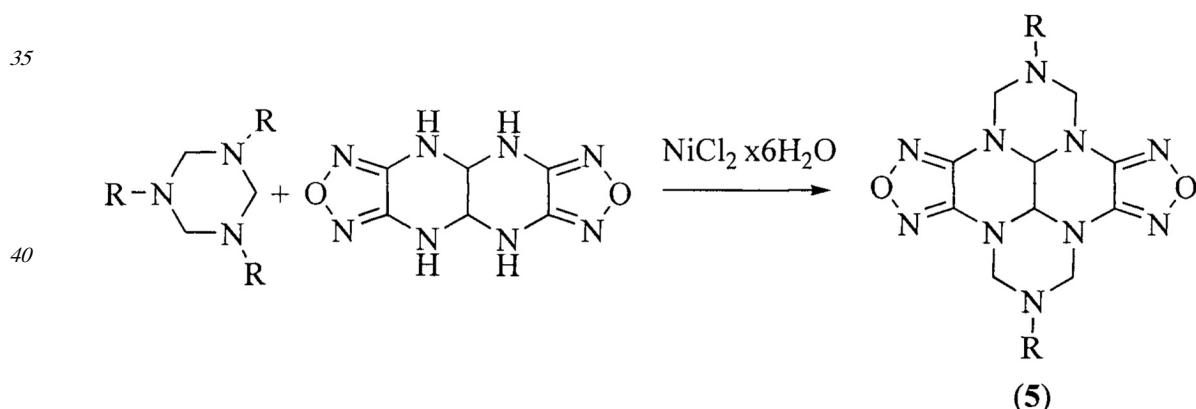
Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил) или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирены общей формулы (1).

Известен способ [Strizhenko, K.V., Vasil'ev, L.S., Suponitsky, K.Y. et al. Chem Heterocycl Comp., 2020, 56, 1103] получения 5-(4-аминофуразан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-карбонитрила (4) реакцией этил 3-амино-3-(4-аминофуразан-3-ил)-2-цианопроп-2-еноата с гидразин-гидратом в среде этанола.



25 Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил) или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[а,1]пирены общей формулы (1).

30 Известен способ [Elena B. Rakhimova, Victor Yu. Kirsanov, Ekaterina S. Mescheryakova, et al. ACS Med. Chem. Lett. 2019, 10, 378] получения 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12c,12e-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пиренов (5) гетероциклизацией 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-h]декалина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинанами в присутствии катализатора на основе Ni (II).



45 R = цикло-C₃H₅, цикло-C₅H₉, цикло-C₆H₁₁, цикло-C₇H₁₁, цикло-C₈H₁₅, норборнил

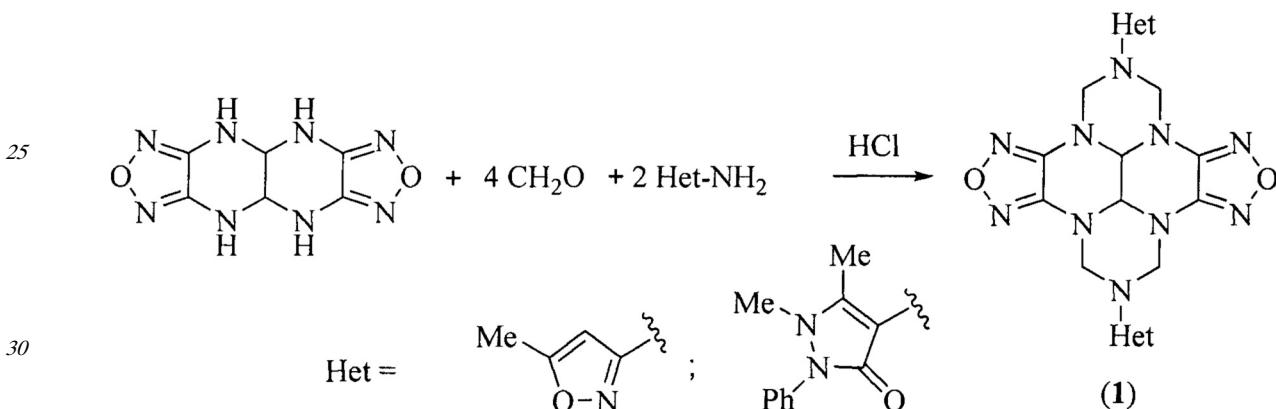
Известный способ не позволяет получать 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил) или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[е,1]пирены общей формулы

(1).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения о 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12e-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пиренах общей формулы (1) и их получении.

Предлагается новый способ получения 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12e-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пиренов общей формулы (1).

Сущность способа заключается во взаимодействии гетариламина общей формулы Het-NH₂ (где Het = 5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил) с 37%-ным водным раствором формальдегида и 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-c][3,4-h]декалином в присутствии катализатора конц. HCl, взятых в мольном соотношении гетариламина : формальдегид : 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-c][3,4-h]декалин : HCl = 2:4:1:(0.03-0.07), предпочтительно 2:4:1:0.05. Реакционную смесь перемешивают 2.5-3.5 ч при температуре - 20°C и атмосферном давлении в среде CH₃OH-ДМСО. Выход 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[a,l]пиренов (1) составляет 32-46%. Реакция протекает по схеме:



2,8-Бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пирены общей формулы (1) образуются только лишь с участием гетариламина общей формулы Het-NH₂ (где Het = 5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил), формальдегида и 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-c][3,4-h]декалина, взятых в мольном соотношении 2:4:1 (стехиометрические количества). При другом соотношении исходных реагентов снижается выход целевого продукта (1). Без катализатора реакция не осуществляется. Проведение указанной реакции в присутствии катализатора конц. HCl больше 7 мол. % не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта (1). Применение катализатора конц. HCl менее 3 мол. % снижает выход (1), что связано, возможно, со снижением катализитически активных центров в реакционной массе. Реакции проводили при температуре 20°C. При температуре выше 20°C (например, 60°C) увеличиваются энергозатраты, а при температуре ниже 20°C (например, 0°C) снижается скорость реакции. Опыты проводили в среде CH₃OH-ДМСО, т.к. в ней хорошо растворяются исходные соединения.

Существенные отличия предлагаемого способа:

В известном способе реакция идет с участием 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалина и 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинанов в присутствии катализатора на основе Ni (II) с получением 2,8-дициклоалкилзамещенных диоксадекаазадициклопента[е,г]пиренов.

В предлагаемом способе реакция идет с участием 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалина, формальдегида и гетариламинов в присутствии HCl в качестве катализатора.

Предлагаемый способ позволяет получать индивидуальные 2,8-бис-(5-метилизоксазол-

3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,г]пирены общей формулы (1), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется примерами:

Синтез исходного 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалина: смесь 0.2 г (2

ммоль) 3,4-диаминофуразана и 0.14 г (1 ммоль) 40%-ного водного раствора глиоксала в 10 мл воды с добавлением 0.004 г (0.1 ммоль) конц. HCl перемешивают 1 ч при 60°C. Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалин.

ПРИМЕР 1. В круглодонную колбу, установленную на магнитной мешалке, при

температуре ~20°C помещают 0.20 г 5-метилизоксазол-3-амина (2.00 ммоль) в 10 мл MeOH, 0.4 мл (4 ммоль) 37%-ного водного раствора формальдегида, 0.23 г (1 ммоль) 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалина в 1 мл ДМСО и 0.002 г (0.05 ммоль) конц. HCl. Реакционную смесь перемешивают при температуре ~20°C в течение 3 ч.

Образовавшийся белый осадок отфильтровывают, дважды промывают метанолом (2×5 мл) и получают 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил)-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[а,г]пирен с выходом 41%.

Примеры 2-6, подтверждающие способ, выполнены аналогично пр. 1 и приведены в табл. 1

Таблица 1

№№ п/п	Исходный гетарил- амин	Соотношение гетариламин : формальдегид : 1,4,5,8- тетраазадифуразано[3,4- с][3,4-г]декалин : HCl, ммоль	Время реакции, час	Выход (1), %
1	5-метил- изоксазол- 3-амин	2: 4 : 1 : 0.05	3	41
2	- «-	2: 4 : 1 : 0.03	3	32
3	- «-	2: 4 : 1 : 0.07	3	45
4	- «-	2: 4 : 1 : 0.05	2.5	38
5	- «-	2: 4 : 1 : 0.05	3.5	43
6	1,5- диметил-3- оксо-2- фенил-1,2-	2: 4 : 1 : 0.05	3	46

	дигидро- 3Н-пиразол- 4-амин		
--	-----------------------------------	--	--

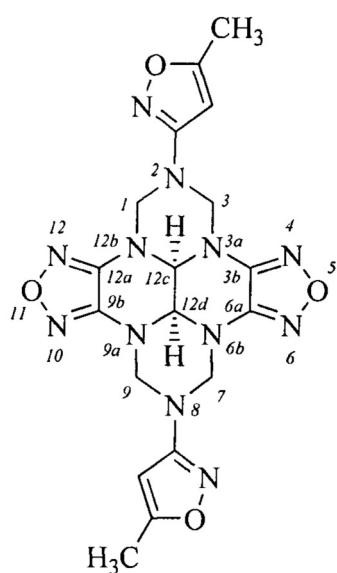
5 Все опыты проводили в среде CH₃OH-ДМСО при комнатной температуре (~20°C).

Спектральные характеристики 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пирена (Спектры ЯМР (¹H, ¹³C) сняты на спектрометре Bruker Avance 500 (125.78 МГц для ядер ¹³C и 500.17 МГц для ядер ¹H) по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт Me₄Si, растворитель - DMSO-d₆. Масс спектры получены на приборе MALDI TOF/TOF AUTOFLEXIII фирмы Bruker):

10 Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2.50 уш.c (6H, CH₃, H-6', 6''), 4.81 д (4H, CH₂, ²J_{ab}=12.5 Гц, H_a-1, 3, 7, 9), 5.47 д (4H, CH₂, ²J_{ba}=12.5 Гц, H_b-1, 3, 7, 9), 5.48 уш.c (2H, CH, H-12c, 12d), 6.27 уш.c (2H, CH, H-4', 4'').

15 Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.6 (C-6', C-6''), 62.9 (C-1, C-3, C-7, C-9), 66.8 (C-12 c, C-12d), 94.6 (C-4', C-4''), 147.8 (C-3b, C-6a, C-9b, C-12a), 164.7 (C-3', C-3''), 169.9 (C-5', C-5'').

20 Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), w/z (I_{отн}, %): 505 [M+K]⁺ (50), 489 [M+Na]⁺ (100), 467 [M+H]⁺ (20).



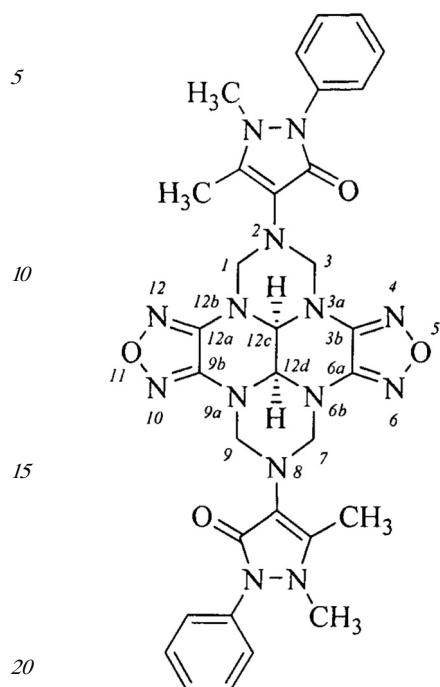
Спектральные характеристики 2,8-бис-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,2d-гексагидро-1H,7H-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пирена:

40 Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2.19 уш.c (6H, CH₃, H-14', 14''), 3.07 уш.c (6H, CH₃, H-13', 13''), 4.85 д (4H, CH₂, ²J_{ab}=11.2 Гц, H_a-1, 3, 7, 9), 4.98 уш.c (2H, CH, H-12 c, 12d), 5.01 д (4H, CH₂, ²J_{ba}=11.2 Гц, H_b-1, 3, 7, 9), 7.28 уш.c (2H, CH, H-10', 10''), 7.33-7.38 м (4H, CH, H-8', 8'', 12', 12''), 7.46-7.49 м (4H, CH, H-9', 9'', 11', 11'').

45 Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 10.0 (C-14', C-14''), 35.8 (C-13', C-13''), 66.8 (C-1, C-3, C-7, C-9), 66.9 (C-12 c, C-12d), 116.0 (C-4', C-4''), 124.1 (C-8', C-8'', C-12', C-12''), 127.0 (C-10', C-10''), 129.2 (C-9', C-9'', C-11', C-11''), 134.4 (C-7', C-7''), 147.5 (C-3b, C-6a, C-9b, C-12a), 152.3

(C-5', C-5''), 163.2 (C-3', C-3'').

Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z (I_{OTH}, %): 676 [M]⁺ (10%).



Оценка цитотоксической активности заявленных соединений общей формулы (1) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии. Показано, что соединения общей формулы (1) проявляют цитотоксический эффект в отношении ряда 25 супензионных опухолевых клеточных линий (Jurkat, K562, U937, HL60) в диапазоне 0.39-1.92 μ M и нормальных фибробластов в диапазоне 4.11-16.27 μ M (табл. 2). Синтезированные соединения имеют довольно высокий индекс селективности (SI=IC₅₀ 30 fibroblasts/IC₅₀ cancer cells) по отношению к опухолевым клеткам. Наибольшую цитотоксическую активность (0.39 μ M) проявил диоксадекаазадициклопента[e,l]пирен, содержащий 5-метил-изоксазольные заместители. Диоксадекаазадициклопента[e,l]пирен, содержащий антипириновые заместители проявил цитотоксическую активность в диапазоне 1.44-1.92 μ M.

35

40

45

Таблица

2.

Цитотоксическая

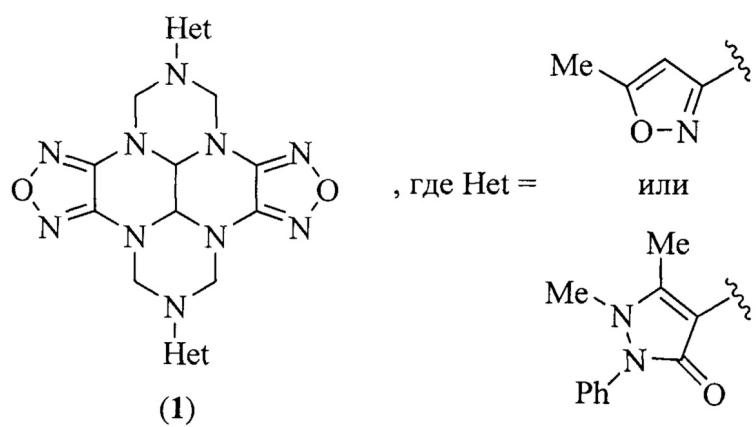
активность

диоксадекаазадицикlopента[*e,l*]пиренов общей формулы (1) *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL60 (μM).

	Соединение	Jurkat (IC ₅₀ , μM)	K562 (IC ₅₀ , μM)	HL60 (IC ₅₀ , μM)	U937 (IC ₅₀ , μM)	Фибробласты (IC ₅₀ , μM)
10	2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадицикlopента[<i>e,l</i>]пирен	0.49±0.05	0.42±0.04	0.39±0.04	0.46±0.04	4.11±0.43
15	2,8-бис-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадицикlopента[<i>e,l</i>]пирен	1.84±0.18	1.92±0.21	1.44±0.15	1.76±0.16	16.27±1.42

(57) Формула изобретения

1. 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадицикlopента[*a,l*]пирены общей формулы (1):



(1)

2. Способ получения 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадицикlopента[*a,l*]пиренов общей формулы (1), отличающийся тем, что гетариламин общей формулы Het-NH₂ (где Het - указанные

выше) подвергают взаимодействию с 37%-ным водным раствором формальдегида и 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалином в среде CH₃OH-ДМСО в присутствии катализатора конц. HCl при мольном соотношении гетариламин:формальдегид:1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-с][3,4-г]декалин:HCl=2:4:1:(0.03-0.07) при комнатной (~20°C)

температуре и атмосферном давлении в течение 2.5-3.5 ч.

3. Применение 2,8-бис-(5-метилизоксазол-3-ил или 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1,2-
дигидро-3Н-пиразол-4-ил)-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-
2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[e,l]пиренов общей формулы (1) в качестве
5 средств с цитотоксической активностью.

10

15

20

25

30

35

40

45