



Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Ю. Л. Шепета^{*1,A,C,D}, О. М. Роман^{2,C,E}, І. О. Нектегаєв^{2,B}, Р. Б. Лесик^{2,A,D,E,F}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Молекулярний дизайн «лікоподібних» молекул на основі поєднання фрагмента нестероїдного протизапального засобу диклофенаку з фармакологічно привабливими 1,2,4-тріазольною та 4-тіазолідиновою «структурними матрицями» в одній молекулі – ефективний підхід у сучасній медичній хімії.

Мета роботи – синтез нових роданін-тріазольних гібридних молекул (кон'югатів) із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом для оцінювання їхньої біологічної активності.

Матеріали та методи. Опрацювали метод синтезу роданін-тріазолів. Структура та склад синтезованих сполук підтверджені елементним аналізом, спектроскопією ЯМР і хромато-мас-спектрометрією. Антиексудативна активність сполук досліджена на моделі карагенінового набряку лап щурів, а протипухлинну дію вивчили *in vitro* в концентрації 10^{-5} М на 60 лініях клітин (програма DTP NCI).

Результати. Уперше синтезували 2-[5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл]-N-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-ацетаміди та їхні 5-ариліденпохідні, з-поміж них виявили сполуки-хіти з протизапальною та протипухлинною активністю щодо клітинних ліній меланоми, лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок і молочної залози.

Висновки. Молекулярний дизайн роданін-тріазольних гібридних молекул на основі диклофенаку – ефективний підхід до пошуку нових протизапальних і протипухлинних агентів.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

Yu. L. Shepeta, O. M. Roman, I. O. Nektiehaiev, R. B. Lesyk

Molecular design of “drug-like” molecules based on the combination of a fragment of non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac with a pharmacologically attractive 1,2,4-triazole and 4-thiazolidinone “structural matrices” in one molecule is an effective approach in modern medical chemistry.

Aim. Synthesis of new rhodanine-triazole hybrid molecules (conjugates) with 2-(2,6-dichlorophenylamino) benzyl moiety and evaluation of their biological activity.

Materials and methods. The method of rhodanine-triazoles synthesis was elaborated. The structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, NMR spectroscopy, and LCMS. The anti-exudative activity of the compounds was investigated in a rat carageenan edema model, and the antitumor effect was studied *in vitro* at a concentration of 10^{-5} M on 60 cancer cell lines (DTP NCI Program).

Results. Novel 2-[5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl]-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-acetamides and their 5-arylidene derivatives were synthesized. Among these derivatives hit compounds with anti-inflammatory and anticancer activity against cell lines of melanoma, leukemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, ovarian cancer, renal cancer, and breast cancer were identified.

Conclusions. The molecular design of rhodanine-triazole hybrid molecules based on diclofenac is an effective approach to the search for novel anti-inflammatory and antitumor agents.

Key words: synthesis, 4H-1,2,4-triazole, rhodanine, diclofenac, anti-inflammatory activity, anticancer activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 206–213

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207024>

УДК 615.276:547.791:542.91
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207024](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207024)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 206–213

Ключові слова: синтез, 4H-1,2,4-тріазол, роданін, диклофенак, протизапальна активність, протипухлинна активність.

*E-mail: shepeta.yulia@gmail.com

Надійшла до редакції: 16.04.2020 // Після доопрацювання: 22.04.2020 // Прийнято до друку: 05.05.2020

Синтез и биологическая активность новых роданин-триазольных конъюгатов с 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильным фрагментом в молекулах

Ю. Л. Шепета, А. М. Роман, И. А. Нектегаев, Р. Б. Лесык

Молекулярный дизайн «лекарственноподобных» молекул на основе сочетания фрагмента нестероидного противовоспалительного средства диклофенака с фармакологически привлекательными 1,2,4-триазольной и 4-тиазолидиноновой «структурными матрицами» в одной структуре – эффективный подход в современной медицинской химии.

Цель работы – синтез новых роданин-триазольных гибридных молекул (конъюгатов) с 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильным фрагментом для оценки их биологической активности.

Материалы и методы. Разработан метод синтеза роданин-триазолов. Структура и состав синтезированных соединений подтверждены элементным анализом, методами спектроскопии ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. Антиэкссудативная активность соединений исследована на модели каррагенинового отека лап крыс, а противоопухолевое действие изучено *in vitro* в концентрации 10^{-5} М на 60 линиях раковых клеток (международная научная программа DTP NCI).

Результаты. Впервые синтезированы 2-{5-[2-(2,6-дихлорофениламино)-бензил]-4H-1,2,4-триазол-3-илсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-ацетамиды и их 5-арилиденпроизводные, среди которых установлены соединения-хиты с противовоспалительной и противораковой активностью относительно линий клеток меланомы, лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака толстой кишки, рака ЦНС, яичников, почек и молочной железы.

Выводы. Молекулярный дизайн роданин-триазольных гибридных молекул на основе диклофенака – эффективный подход к поиску новых противовоспалительных и противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: синтез, 4H-1,2,4-триазол, роданин, диклофенак, противовоспалительная активность, противоопухолевая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). 206–213

Один з ефективних напрямів пошуку нових потенційно активних сполук – оптимізація вже відомих структур зі збереженням або підсиленням їхнього фармакологічного профілю та зниженням токсичних параметрів. Тому поєднання фрагмента нестероїдного протизапального засобу диклофенаку [1] з фармакологічно привабливими 1,2,4-тріазольною та 4-тіазолідиновою «структурними матрицями» в одній молекулі – виправданий підхід, особливо враховуючи чималу кількість можливих напрямів модифікації структури та фармакологічний потенціал цих базових гетероциклів [2–5]. Такий підхід зумовлений імовірним посиленням прогнозованої активності, а також появою різних видів біологічної дії нових поліфункціональних похідних.

Мета роботи

Синтез нових 2-тіоксо-4-тіазолідинон-тріазольних (роданин-тріазольних) гібридних молекул (кон'югатів) із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом для оцінювання їхньої біологічної активності.

Матеріали і методи дослідження

Вихідні етилові естери {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот **1** і **2** одержані з диклофенаку натрію за відомими методиками [1,6,7]. Тіокарбоніл-біс-тіогліколева кислота синтезована за методом, який запропонували раніше [8,9]. Синтетичні дослідження виконали, використовуючи реактиви компаній «Merck» (Дармштадт, ФРН) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру та склад ключових синтезованих сполук підтвердили елементним аналізом, спектроскопією ЯМР та хромато-мас-спектрометрією.

Протизапальну активність вивчили на статевозрілих щурах масою 180–250 г. Набряк викликали субплан-

тарним введенням у праву задню кінцівку 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Досліджувані сполуки в дозі 50 мг/кг після розчинення в ДМСО та воді для ін'єкцій (1:4) вводили одноразово внутрішньочеревно за 1 год до моделювання набряку. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиекссудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів диклофенаку, кетанову та ібупрофену в їхніх середньотерапевтичних дозах – 8,0 мг/кг, 10,0 мг/кг та 50,0 мг/кг відповідно. Контрольні щури отримували тільки фізіологічний розчин з однією краплею Tween-80™. Об'єм задньої лапи вимірювали за допомогою електронного онкографа безпосередньо перед і через 4 години після ін'єкції карагеніну [10].

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчили в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) – DTP NCI (Developmental Therapeutic Program) [11,12]. Протипухлинний скринінг полягав у встановленні активності в одній концентрації (10^{-5} М) на 60 ліній ракових клітин, зокрема лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EK VX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer) (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer)

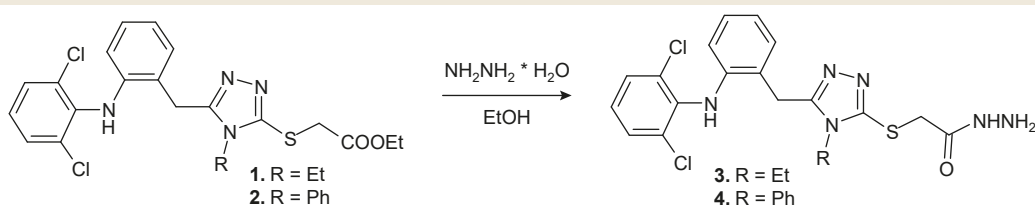


Схема 1

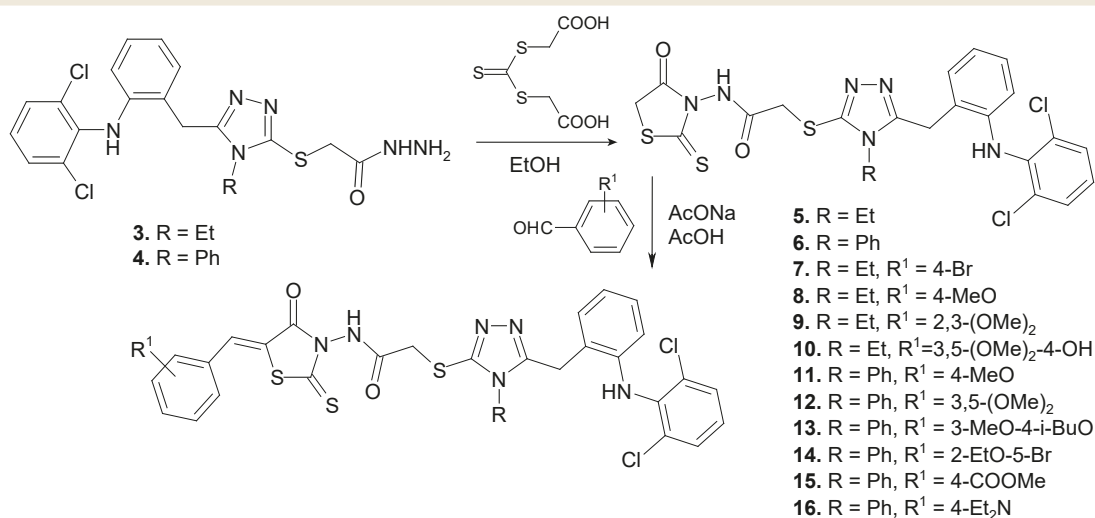


Схема 2

(PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Сполуки вивчали в концентрації 10^{-5} M. Культури інкубували 48 год, індикатор – барвник сульфородамін В (SRB), який зв'язує протеїни (SRB protein assay). Кількісний критерій активності – відсоток росту клітин (GR, %) порівняно з контролем.

Результати

Продовжуючи системні дослідження гетероциклічних похідних на основі нестероїдних протизапальних лікарських засобів [7], опрацювали метод синтезу роданін-тріазольних кон'югатів із фрагментом диклофенаку в молекулах. Вихідні сполуки – етилові естери {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот **1** та **2** [5–7], які при взаємодії з гідрозин-гідратом у середовищі етанолу трансформовані у гідрозиди **3** та **4** (схема 1).

Взаємодією гідрозидів **3**, **4** з тиокарбоніл-біс-тіогліковою кислотою в етанолі отримали 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміди **5**, **6** для синтезу 5-ариліденопохідних **7–16** в реакції Кньювенегеля з альдегідами (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію) (схема 2).

Структура, чистота та індивідуальність синтезованих сполук підтверджені методами спектроскопії ¹H і ¹³C ЯМР

і хромато-мас-спектрометрії. Так, у спектрах ¹H ЯМР наявний субспектр фрагмента диклофенаку, а саме система трьох триплетів і трьох дублетів у ділянці 6,20–7,20 м.ч., синглет метиленової групи при ~4,0 м.ч., а також синглет NH-групи при 7,40–7,50 м.ч. Для 5-незаміщених похідних роданіну **5**, **6** метиленова група в положенні 5 проявляється як два дублети при 4,32–4,44 м.ч. з константою спин-спинової взаємодії 18,6 Гц, що пояснюється магнітною нееквівалентністю цих протонів. Для 5-ариліденопохідних **3.41–3.50** характерна наявність синглету метиліденової групи при 7,71–7,96 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію ариліденового фрагмента [13,14].

Протизапальну активність сполук **7**, **9**, **12**, **13**, **15** та **16** вивчили на моделі карагенінового набряку в шурів. Антиексудативну активність (АЕА) визначали через 4 год після введення флогогена за ступенем зменшення набряку у групах дослідження порівняно з контролем і виражали у відсотках, розраховуючи за формулою [10]:

$$АЕА = \frac{\Delta V_{\text{к}} - \Delta V_{\text{др}}}{\Delta V_{\text{к}}} \cdot 100 \%,$$

де $\Delta V_{\text{к}}$ – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у групі контролю, $\Delta V_{\text{др}}$ – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у дослідній групі.

Результати вивчення протизапальної активності наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Антиексудативна активність синтезованих сполук

Сполука	Доза, мг/кг	Збільшення об'єму задньої кінцівки щура, сполука/модельна патологія (карагенін), %	Показник пригнічення запальної реакції, %
7	50,0	85,3 / 124,7	31,6
9	50,0	88,0 / 130,3	32,3
12	50,0	102,6 / 130,3	21,3
13	50,0	88,2 / 124,7	29,3
15	50,0	109,6 / 129,6	15,4
16	50,0	78,8 / 129,6	39,2
Ібупрофен	50,0	85,8 / 131,3	34,6
Кетанов	8,0	72,1 / 127,7	37,8
Диклофенак натрію	10,0	79,1 / 127,7	43,3

Таблиця 2. Протипухлинна активність синтезованих сполук

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії (тип онкологічного захворювання) – мітотична активність, GP % ¹
7	103,69	84,09÷119,49	UO-31 (рак нирок) – 84,09
9	99,18	77,35÷115,38	UO-31 (рак нирок) – 77,35
10 ²	33,13	-46,54÷88,64	CCRF-CEM (лейкемія) – 19,10; HL-60(ТВ) (лейкемія) – -1,07; K-562 (лейкемія) – 19,39; HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) – 11,05; NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) – 1,58; HCT-116 (рак товстої кишки) – 11,48; KM12 (рак товстої кишки) – 17,96; SF-539 (рак ЦНС) – 12,97; SNB-75 (рак ЦНС) – 2,65; M14 (меланома) – 19,47; MDA-MB-435 (меланома) – -46,54; OVCAR-3 (рак яєчників) – 7,37; RXF-393 (рак нирок) – 12,89; MCF-7 (рак молочної залози) – 16,90; HS 578T (рак молочної залози) – 5,34; MDA-MB-468 (рак молочної залози) – -2,96
12	98,54	78,41÷124,55	UO-31 (рак нирок) – 78,41
13	95,15	74,06÷117,29	UO-31 (рак нирок) – 74,06
16	99,91	78,64÷110,74	UO-31 (рак нирок) – 78,64

¹: у зв'язку з незначною протираковою активністю сполук наведений результат мітотичної активності однієї найбільш чутливої лінії; ²: для сполуки 10 з високим рівнем ефекту наведені дані з GP% ≤ 20 %

Скринінг протипухлинної активності за процедурою DTP NCI (концентрація сполуки 10⁻⁵ М, панель 60 ліній онкоклітин) виконали для похідних **7**, **9**, **10**, **12**, **13** та **16**. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Обговорення

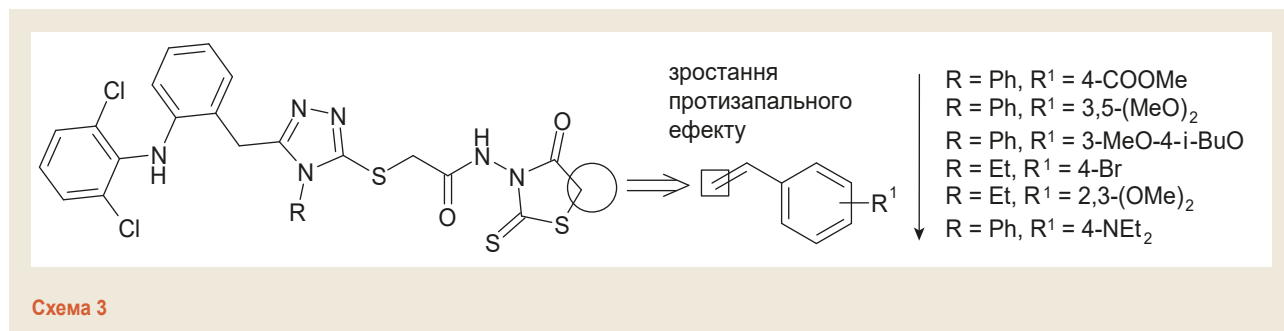
У результаті фармакологічних досліджень для синтезованих похідних 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів встановили перспективний рівень протизапального ефекту *in vivo* (показник пригнічення запальної реакції становив 15,4–39,2 %). Спостерігали чітку залежність антиексудативного ефекту від характеру ариліденового фрагмента в положенні 5 тіазолідинового кільця (схема 3). Рівень ефекту найактивнішої сполуки-хіта 16 в умовах експерименту зіставний із дією еталонних нестероїдних протизапальних лікарських засобів ібупрофену, кетанову та диклофенаку натрію.

Щодо результатів протипухлинної активності, то

тестовані сполуки показали невисокий рівень ефекту *in vitro* за винятком ідентифікованої сполуки-хіта 10, що є перспективною для наступних досліджень як потенційний протираковий агент. Для цієї похідної встановили суттєвий цитотоксичний ефект щодо лінії меланоми MDA-MB-435 та високу цитостатичну дію щодо ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок і молочної залози.

Експериментальна частина. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник DMSO-*d*₆, стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримали на приладі Agilent 1100 Series LCMS. Елементний аналіз на вміст карбону, гідрогену та нітрогену відповідає обробленому (±0,3 %).

Методика синтезу гідразидів {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот (3, 4). У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль відповідного етилового естеру {5-[2-(2,6-дихлоро-



феніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти **1** або **2**, 30 мл етанолу і 0,015 моль гідразин-гідрату. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші осад відфільтровують, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

Гідразид {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти (**3**). Вихід 78 %. Т.пл. 79–80 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.06 т (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_2CH_3), 3.84 с (2H, CH_2), 4.00 кв (2H, $J = 7.0$ Гц, SCH_2), 4.24 с (2H, SCH_2), 4.29 шс (2H, NH_2), 6.25 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.84 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.16 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.67 с (1H, NH), 9.33 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 451/453/455 (100.0 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Гідразид {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти (**4**). Вихід 82 %. Т.пл. 191–192 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.86 с (2H, CH_2), 4.03 с (2H, SCH_2), 4.31 шс (2H, NH_2), 6.22 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.64 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.37–7.43 м (2H, аром.), 7.45 шс (1H, аром.), 7.50 шс (1H, аром.), 7.53 с (1H, NH), 7.56–7.62 (3H, аром.), 9.34 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 499/501/503 (100.0 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (**5**, **6**). У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають еквімолярні кількості (по 0,02 моль) сполуки **3** або **4** та тіокарбонілбіс-тіогліколевої кислоти, 100 мл етанолу та нагрівають 5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають послідовно етанолом, 5 % розчином натрію гідрокарбонату, водою та знову етанолом, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**5**). Вихід 76 %. Т.пл. 149–150 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.10 т (3H, $J = 7.4$ Гц, CH_2CH_3), 4.02 кв (2H, $J = 7.4$ Гц, SCH_2), 4.14 с (2H, CH_2), 4.24 с (2H, SCH_2), 4.36 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 4.44 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 6.25 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.84 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.15 д (1H, $J = 7.0$

Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.69 с (1H, NH), 11.35 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 567/569/571 (100.0 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**6**). Вихід 80 %. Т.пл. 198–199 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.00 с (2H, CH_2), 4.17 с (2H, SCH_2), 4.32 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 4.39 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 6.18 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.60 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.69 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.14 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.32–7.38 м (2H, аром.), 6.96 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.14 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.32–7.38 м (2H, аром.), 7.41 д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.46 д (2H, 1H, $J = 8.1$ Гц, аром), 7.30–7.78 м (3H, аром., NH), 11.31 с (1H, CONH). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 27.8 (CH_2), 33.9 (SCH_2), 34.4 (SCH_2), 116.6, 121.1, 125.0, 126.3, 127.8, 128.0, 129.6, 129.9, 130.4, 130.6, 131.1, 133.3, 137.8, 143.2, 150.0 (5- $\text{C}_{\text{триаз}}$), 154.8 (2- $\text{C}_{\text{триаз}}$), 166.0 (C=O), 170.4 (C=O), 199.1 (C=S). LCMS (ESI): m/z 567/569/571 (98.0 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Загальна методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (**7–16**). Суміш 0,002 моль сполуки **5** або **6**, 0,002 моль безводного ацетату натрію та 0,0022 моль ароматичного альдегіду в 15 мл оцтової кислоти нагрівають 5 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – оцтова кислота (1:2) або ДМФА – етанол (1:2).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-бромфенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**7**). Вихід 75 %. Т.пл. 267–270 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.12 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.04 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, SCH_2), 4.17 д (1H, $J = 15.4$ Гц, SCH_2), 4.21 д (1H, $J = 15.4$ Гц, SCH_2), 4.26 с (2H, CH_2), 6.26 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.84 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.17 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.21 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.62 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.66 с (1H, NH), 7.77 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.89 с (1H, =CH), 11.59 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 734/736/738 (100.0 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (**8**). Вихід 79 %. Т.пл. 218–219 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.07 т

(3H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.00 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.11 д (1H, $J = 15.8$ Гц, SCH_2), 4.16 д (1H, $J = 15.8$ Гц, SCH_2), 4.21 с (2H, CH_2), 6.21 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.79 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.01 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.10 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.13 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.17 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.60 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.61 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 11.50 с (1H, CONH). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 15.1 (CH_3), 27.6 (CH_2), 35.4 (SCH_2), 40.9 (NCH_2), 56.1 (OCH_3), 115.7, 116.3, 116.4, 121.0, 124.8, 125.8, 126.5, 128.2, 129.7, 130.4, 131.3, 133.7, 135.3, 137.6, 134.4, 154.8, 162.3, 163.5, 166.5, 169.4, 190.3 (C=S). LCMS (ESI): m/z 685/687/689 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(2,3-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (9). Вихід 70 %. Т.пл. 213–214 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.11 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.04 кв (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.16 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 4.21 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 4.25 с (2H, CH_2), 6.25 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.83 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.01 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.10-7.30 м (4H, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.67 с (1H, NH), 7.94 с (1H, =CH), 11.60 шс (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 715/717/719 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-гідрокси-3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (10). Вихід 69 %. Т.пл. 215–216 °С.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (11). Вихід 80 %. Т.пл. 266–267 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.82 с (3H, OCH_3), 4.05 с (2H, CH_2), 4.22 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 4.26 д (1H, $J = 15.0$ Гц, SCH_2), 6.22 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 6.74 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.01 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.14 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.39-7.44 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.56-7.62 м (3H, аром.), 7.66 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.86 с (1H, =CH), 11.55 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 733/735/737 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (12). Вихід 78 %. Т.пл. 209–210 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.81 с (6H, 2^*OCH_3), 4.04 с (2H, CH_2), 4.25 с (2H, SCH_2), 6.22 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.64-6.76 м (3H, аром.), 6.81 шс (2H, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.28-7.42 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.55-7.62 м (3H, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 11.60 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 763/765/767 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(3-метокси-4-ізобутилоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (13). Вихід 67 %. Т.пл.

137–138 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.98 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.00-4.06 м (4H, 2^*CH_2), 4.20 м (1H, CH), 4.36 д (1H, $J = 18.4$ Гц, SCH_2), 4.43 д (1H, $J = 18.4$ Гц, SCH_2), 6.21 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.66 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.35-7.43 м (3H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.51 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.54-7.62 м (5H, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 11.35 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 805/807/809 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(2-етокси-5-бромофенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (14). Вихід 69 %. Т.пл. 233–234 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.73 т (3H, $J = 6.9$ Гц, CH_3), 4.04 с (2H, CH_2), 4.20 с (2H, SCH_2), 4.22 кв (2H, $J = 6.9$ Гц, OCH_2), 6.22 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.16 д (1H, $J = 8.9$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.42 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.56-7.60 м (5H, аром.), 7.87 с (1H, =CH), 11.61 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 826/828/829 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-меткарбоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (15). Вихід 80 %. Т.пл. 252–253 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.89 с (3H, COOCH_3), 4.05 с (2H, CH_2), 4.24 д (1H, $J = 15.3$ Гц, SCH_2), 4.28 д (1H, $J = 15.3$ Гц, SCH_2), 6.22 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.74 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.01 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.39-7.43 м (2H, аром.), 7.46 с (1H, NH), 7.51 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.58-7.61 м (3H, аром.), 7.82 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.96 с (1H, =CH), 8.10 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 11.64 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 761/763/765 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)-бензил]-1-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-діетиламінофенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід (16). Вихід 78 %. Т.пл. 268–269 °С. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.13 т (6H, $J = 7.0$ Гц, 2^*CH_3), 3.45 кв (4H, $J = 7.0$ Гц, 2^*CH_2), 4.04 с (2H, CH_2), 4.23 с (2H, SCH_2), 6.21 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.83 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.42 м (2H, аром.), 7.44 с (1H, NH), 7.48 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.55-7.62 м (3H, аром.), 7.71 с (1H, =CH), 11.48 с (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 774/776/778 (100.0%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Висновки

1. Гідразида {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот – ефективні реагенти в дизайні тіазолідин-тріазольних гібридних молекул, що дало змогу одержати нові похідні роданіну в реакції з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою та серію 5-ариліденпохідних на його основі в умовах реакції Кньовенагеля.

2. Молекулярний дизайн роданін-тріазольних гібридних молекул на основі диклофенаку – ефективний підхід до пошуку нових протизапальних і протипухлинних агентів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Шепета Ю. Л., асистент каф. фармацевтичної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.
Роман О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біоорганічної та фізіологічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Нектегаєв І. О., старший лаборант каф. фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Information about authors:

Shepeta Yu. L., Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine.
Roman O. M., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Nekhtehayev I. O., Senior Laboratory Technician of the Department of Pharmacology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Шепета Ю. Л., ассистент каф. фармацевтической химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.
Роман А. М., канд. фарм. наук, доцент каф. общей, бионеорганической и физиологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Нектегаєв І. О., старший лаборант каф. фармакологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.
Лесык Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / M. B. Palkar, A. S. Singhai, P. M. Ronad et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 22, Iss. 10. P. 2855-2866. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.043>
- [2] Kumar S. S., Kavitha H. P. Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2013. Vol. 10, Iss. 1. P. 40-65. <https://doi.org/10.2174/1570193X11310010004>
- [3] Havrylyuk D., Roman O., Lesyk R. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 113. P. 145-166. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.030>
- [4] Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 140. P. 542-594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
- [5] Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017. Vol. 12, Iss. 12. P. 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>

- [6] Amir M., Shikha K. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-(2,6-dichloroanilino) phenyl acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. Vol. 39, Iss. 6. P. 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [7] Синтез нових похідних 4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензилним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю. Л. Шепета, М. І. Лелюх, Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. Т. 20, № 1. С. 18-25. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.61103>
- [8] Nekhtehayev I., Lesyk R. 3-Oxyarylthiazolidones-4 and their choleric activity. *Scientia Pharmaceutica*. 1999. Vol. 67. P. 227-230.
- [9] Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 45, Iss. 11. P. 5012-5021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.008>
- [10] Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.
- [11] Grever M. R., Schepartz S. A., Chabner B. A. The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program. *Seminars in Oncology*. 1992. Vol. 19, Iss. 6. P. 622-638. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:009377549290032V>
- [12] Boyd M. R., Pauli, K. D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34, Iss. 2. P. 91-109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
- [13] Попов-Пергал К., Чекович Ж., Пергал М. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами. *Журнал органической химии*. 1994. Т. 61, № 9. С. 2112-2116.
- [14] Роман О., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives. *Farmacia*. 2007. Vol. 55, Iss. 6. P. 640-648.

References

- [1] Palkar, M. B., Singhai, A. S., Ronad, P. M., Vishwanathswamy, A. H. M., Boreddy, T. S., Veerapur, V. P., Shaikh, M. S., Rane, R. A., & Karpoornath, R. (2014). Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(10), 2855-2866. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.043>
- [2] Kumar, S. S., & Kavitha, H. P. (2013). Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives – A Review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40-65. <https://doi.org/10.2174/1570193X11310010004>
- [3] Havrylyuk, D., Roman, O., & Lesyk, R. (2016). Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline-thiazolidine-based hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 113, 145-166. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.030>
- [4] Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., & Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 542-594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
- [5] Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., & Lesyk, R. (2017b). Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(12), 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>
- [6] Amir, M., & Shikha, K. (2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-(2,6-dichloroanilino) phenyl acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(6), 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.02.008>
- [7] Shepeta, Yu. L., Lelyukh, M. I., Zimenkovsky, B. S., Lesyk, R. B. (2016). Syntez novykh pokhidnykh 4N-1,2,4-triazol-3-tiolu z 2-(2,6-dykhlorofenilamino)benzylnym frahmentom u molekulkh ta yikhnia protyzapalna aktyvnyist [Synthesis of novel 4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in molecules and their anti-inflammatory activity]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 20(1), 18-25. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.61103>

- [8] Nektegayev, I., & Lesyk, R. (1999). 3-Oxyarylthiazolidones-4 and their choleric activity. *Scientia Pharmaceutica*, 67, 227-230.
- [9] Havrylyuk, D., Mosula, L., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A., & Lesyk, R. (2010). Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5012-5021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.008>
- [10] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii* [Preclinical studies of medicines: methodological recommendations]. Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
- [11] Grever, M. R., Schepartz, S. A., & Chabner, B. A. (1992). The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program. *Seminars in Oncology*, 19(6), 622-638. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:009377549290032V>
- [12] Boyd, M. R., & Pauli, K. D. (1995). Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, 34(2), 91-109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
- [13] Popov-Pergal, K., Chekovich, Zh., & Pergal, M. (1991). Kondensatsiya 2,4-tetragidro-1,3-tiazola s aromaticeskimi aldegidami [Condensation of 2,4-tetrahydro-1,3-thiazole with aromatic aldehydes]. *Zhurnal organicheskoi khimii*, 61(9), 2112-2116. [in Russian].
- [14] Roman, O., & Lesyk, R. (2007). Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives. *Farmacia*, 55(6), 640-648.