



Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів

А. П. Кришчешин-Дилевич 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Пошук нових біологічно активних сполук включає спрямований дизайн молекул на основі так званих базових структурних блоків, як правило, привілейованих структур, до яких належить 4-тіазолідиноновий цикл. Тому розробка методів синтезу малих «ліко-подібних» молекул з класу 2-ціанометиліден-4-тіазолідинонів і дослідження їхнього біологічного профілю є актуальним завданням сучасної медичної хімії.

Мета роботи – дизайн і синтез нових 5-іліденпохідних 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів і дослідження їхньої протипухлинної активності.

Матеріали та методи. Органічний синтез, дослідження спектральних характеристик 4-тіазолідинонів (^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопія та LC-MS-спектрометрія). Дослідження протипухлинної активності *in vitro* відповідно до програми DTP Національного інституту раку (NCI, США).

Результати. Синтезували ряд 5-заміщених похідних 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів. Структуру та чистоту синтезованих сполук підтверджено методами елементного аналізу, спектроскопії ^1H і ^{13}C ЯМР та хромато-мас-спектрометрії. Протипухлинну активність деяких із синтезованих сполук дослідили на панелі 59 ліній людських пухлинних клітин, що представляють 9 неопластичних захворювань.

Висновки. На основі модифікації C5 метиленової групи 4-тіазолідинонового циклу синтезували цільові 5-ариліден- та 5-амінометилен-2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетаміди. Ідентифікували «сполуку-хіт» 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-*N*-фенілацетамід, що селективно інгібував ріст деяких клітинних ліній раку ЦНС, нирок і молочної залози.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides

A. P. Kryshchshyn-Dylevych

Search for new biologically active compounds includes the directed design of molecules based on the so-called structural blocks – usually the privileged (structures, to which the 4-thiazolidinone cycle belongs). Therefore the development of methods for the synthesis of small “drug-like” molecules from 2-cyanomethylidene-4-thiazolidinone group as well as the study of their biological profile is an urgent task for modern medicinal chemistry.

Aim. To design and to the synthesis of novel 5-ylidene derivatives of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides. Study of the antitumor activity of synthesized compounds.

Materials and methods. Organic synthesis, study of the spectral characteristics of obtained 4-thiazolidinones (^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, LC- MS spectrometry). *In vitro* antitumor activity study according to the DTP Program of the National Cancer Institute (USA).

Results. A number of 5-substituted 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamide derivatives had been synthesized. The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by the methods of elemental analysis, ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy and LC-MS. The antitumor activity of some of the synthesized compounds was investigated on a panel of 59 human tumor cell lines representing nine neoplastic diseases.

Conclusions. Based on the C5 modification of the methylene group of the 4-thiazolidinone cycle, the target 5-ylidene and 5-aminomethylene-2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-*N*-arylacetamides had been synthesized. A hit-compound 2-cyano-2-[5-[(4-methoxyphenyl)methylene]-4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene]-*N*-arylacetamide was identified that selectively inhibited the growth of some cell lines of CNS, kidney and breast cancers.

Key words: 4-thiazolidinones, Knoevenagel condensation, enamines, antitumor activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 194–201

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207100>

УДК 615.276:547.791:542.91
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207100](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207100)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 194–201

Ключові слова: 4-тіазолідинони, реакція Кньювенегеля, енаміни, протипухлинна активність.

*E-mail: kryshchshyn.a@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.04.2020 // Після доопрацювання: 04.05.2020 // Прийнято до друку: 07.05.2020

Синтез и противоопухолевая активность 2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамидов

А. П. Крицишин-Дилевич

Поиск новых биологически активных соединений включает направленный дизайн молекул на основе так называемых базовых структурных блоков, как правило, привилегированных структур, к которым относится 4-тиазолидиноновый цикл. Поэтому разработка методов синтеза малых «drug-like» молекул из класса 2-цианометилден-4-тиазолидинонов и исследование их биологического профиля – актуальная задача современной медицинской химии.

Цель работы – дизайн и синтез новых 5-илиденпроизводных 2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамидов и исследование их противоопухолевой активности.

Материалы и методы. Органический синтез, исследование спектральных характеристик полученных 4-тиазолидинонов (спектроскопия ^1H и ^{13}C ЯМР, хромато-масс-спектрометрия). Исследование противоопухолевой активности *in vitro* по программе DTP Национального института рака (США).

Результаты. Синтезирован ряд 5-замещенных производных 2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамидов. Структура и чистота синтезированных соединений подтверждены методами элементного анализа, спектроскопии ^1H , ^{13}C ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. Противоопухолевая активность некоторых из синтезированных соединений исследована на панели 59 линий человеческих опухолевых клеток, представляющих 9 неопластических заболеваний.

Выводы. На основе модификации C5 метиленовой группы 4-тиазолидинонового цикла синтезированы 5-илиден и 5-аминометилден-2-циано-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-*N*-арилацетамиды. Идентифицировано соединение-хит 2-циано-2-[5-[(4-метоксифенил)метилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден]-*N*-фенилацетамид, которое селективно ингибировало рост некоторых клеточных линий рака ЦНС, почек и молочной железы.

Ключевые слова: 4-тиазолидиноны, реакция Кневенагеля, енамины, противоопухолевая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 194–201

Різноманітні 4-тіазолідони, як-от 2-тіоксо-4-тіазолідоні (роданіні), 2,4-тіазолідиндіони, 2-аміно(іміно)- і 2-іліден-4-тіазолідиніони [1–7], – відомі та детально вивчені класи «малих молекул», що активно використовують для дизайну та синтезу потенційних лікоподібних сполук. 4-Тіазолідиніони є цікавими об'єктами в контексті низки сучасних стратегій пошуку нових лікарських засобів, а саме фрагмент-орієнтованого дизайну [8], полілігандного [9], політаргетного [10–12] та гібрид-фармакофорного підходів [13] тощо. 5-Ен-4-тіазолідиніони та їхні поліциклічні похідні належать до найкраще вивчених тіазолідонів, характеризуються широким спектром біологічної активності [2,14,15]. Цікавими для медичної хімії є ізомерні 2-іліден-4-тіазолідиніони (2-ен-4-тіазолідиніони), з-поміж яких ідентифікували сполуки із протираковою, антибактеріальною, протівірусною діями [16–18]. Яскравим прикладом сполук такого класу є відомі петльові діуретики озолінон – (2*Z*)-2-(3-метил-4-оксо-5-піперилін-1-іл-1,3-тіазолідин-2-іліден)ацетатна кислота та її етиловий естер – етозолін [19,20], а також антиконвульсант раліталін – [(2*Z*)-*N*-(2-хлоро-6-метилфеніл)-2-(3-метил-4-оксо-1,3-тіазолідин-2-іліден)ацетамід [21,22].

Один із найпоширеніших методів синтезу 2-іліден-тіазолідиніонів – реакція циклоконденсації сполук, що вміщують фрагмент $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ із α -галогенкарбонільними сполуками та метиленактивними сполуками [23–25].

Мета роботи

Дизайн і синтез нових 5-іліден- та 5-енамінопохідних 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-*N*-арилацетамідів і дослідження їхньої протипухлинної активності.

Матеріали і методи дослідження

Синтетичні дослідження здійснили, використовуючи реактиви компаній «Merck» (Дармштадт, ФРН) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структуру та склад ключових синтезованих сполук підтвердили елементним аналізом, спектроскопією ^1H і ^{13}C ЯМР і хромато-мас-спектрометрією. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник $\text{DMSO}-d_6$, стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримані на Agilent 1100 Series LCMS із застосуванням методу електроспреевої іонізації (ESI). Елементний аналіз (C, H, N) виконали на аналізаторі Perkin–Elmer 2400 CHN, у межах $\pm 0,4\%$ від величин, які розраховали теоретично. Перебіг реакції та чистоту синтезованих сполук перевіряли методом тонкошарової хроматографії (алюмінієві пластинки Merck Silica Gel 60 F254). Температури плавлення речовин не виправлені.

Протипухлинна активність синтезованих сполук вивчена в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту рака (Бетезда, Мерленд, США) – DTP NCI (Developmental Therapeutic Program) [26–29] і полягала в тестуванні на 60 лініях 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, EKVX, 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) (PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468).

На першому етапі (первинний скринінг) досліджувані сполуки додавали в концентрації 10^{-5} М до культур клітин та інкубували протягом 48 годин. Кінцеву точку визначали за допомогою барвника – сульфородаміну Б. Результати для кожної сполуки виражали як відсоток росту (Growth percent, GP%) клітин щодо росту контрольних клітин без досліджуваних зразків. Вторинний скринінг полягав у дослідженні сполук у 5 концентраціях. Людські пухлинні клітини зі скринінгової панелі вирощували в середовищі RPMI 1640, що містить 5 % фетальної бичачої сироватки та 2 мМ L-глутаміну. Після інокуляції клітин мікротитрові планшети інкубували при 37 °С, 5 % CO₂, 95 % повітря та 100 % відносній вологості 24 год перед додаванням речовин, які досліджували. Після додавання досліджуваних речовин планшети інкубували протягом 48 год при 37 °С, 5 % CO₂, 95 % повітря та 100 % відносній вологості. Клітини фіксували *in situ* та інкубували протягом 60 хв при 4 °С. 0,4 % розчин сульфородаміну Б (SRB) (100 мкл) в 1 % ацетатній кислоті додавали до кожної лунки, планшети інкубували протягом 10 хв за кімнатної температури. Після фарбування незв'язаний барвник видаляли, детектували абсорбцію на автоматизованому рідері при довжині хвилі 515 нм. Відсоток росту клітин для кожної концентрації обчислювали, базуючись

на 7 вимірювань абсорбції: нульовий час (Tz), ріст у контрольній пробі (C) та ріст за наявності речовин, які досліджували, в 5 концентраціях (Ti). Відсоток інгібування росту обчислювали за формулами:

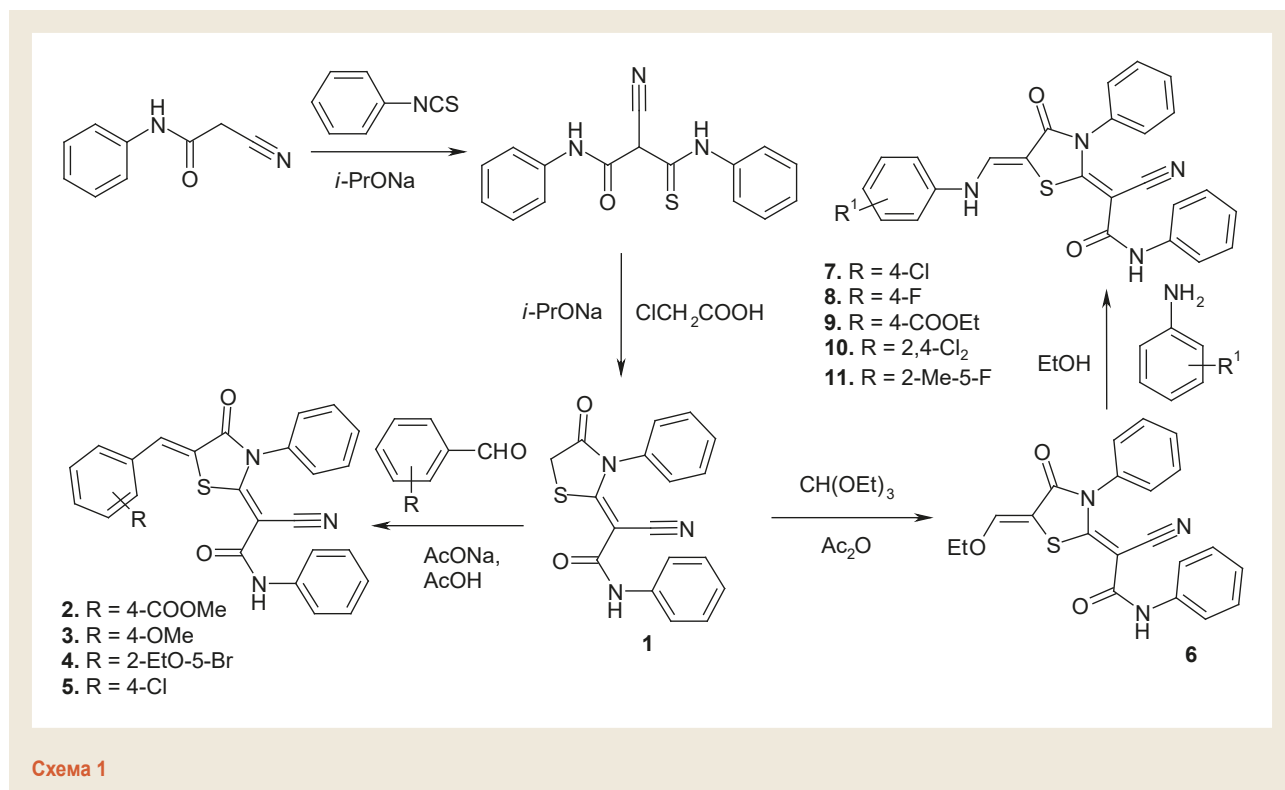
$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \text{ для концентрацій, для яких } Ti \geq Tz$$

$$[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 \text{ для концентрацій, для яких } Ti < Tz.$$

Як результат, розраховували 3 дозозалежні параметри для кожної тестованої речовини: *i*) концентрація речовини, що спричиняє інгібування росту 50 % клітин – GI₅₀ (growth inhibition); *ii*) TGI (total growth inhibition) – концентрація речовини, що повністю пригнічує ріст клітин; *iii*) LC₅₀ (lethal concentration) – концентрація, яка спричиняє загибель 50 % пухлинних клітин.

Результати

Вихідний 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамід **1** синтезували в однореакторній реакції при взаємодії фенілізотіоціанату, арилціанацетаміду та монохлорооцтової кислоти (Схема 1) [30]. Отриманий 2-іліден-4-тіазолідинон **1** містить активну метиленову групу у С5 положенні базового гетероциклу, що дало змогу отримати ряд 2-(5-ариліден-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-2-ціано-N-фенілацетамідів **2-5** в умовах реакції Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію). Взаємодією сполуки **1** із триетилортоформіатом у середовищі ацетангідриду отримали ціано-2-[5-етоксиметилен-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід **6**, на основі якого в реакції амінолізу з рядом ароматичних амінів одержали відповідні 5-амінометиленпохідні (5-енамінопохідні) **7-11**.



У спектрах ^1H ЯМР сигнали ароматичних протонів синтезованих сполук, як правило, накладаються, їх спостерігають в області від 6,83–7,07 м.ч. до 7,50–7,95 м.ч. Сигнал амідного протона утворює синглет при $\sim 9,16\text{--}9,65$ м.ч. Сигнал метиліденової групи 5-ариліденопохідних **2-5** характерний синглетом у ділянці 7,86–7,90 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію ариліденового фрагмента [2,7]. Для амінометиленопохідних **7-11** поряд з *Z*-ізомером є незначна кількість *E*-ізомеру, що підтверджено наявністю дублетів групи =CH при 8,09–8,57 м.ч. та групи NH при 9,75–10,77 із константами спіну-спінової взаємодії 9,5–12,3 Гц для основного ізомера та 2 подібних мінорних сигналів, які часто трансформовані у широкі синглети, для *E*-ізомера. На основі даних хромато-мас-спектрометрії співвідношення ізомерів становить від 11:1 до 5:1. Виняток – сполука **11**, в якій *E*-ізомера є достатня кількість (1,7:1,0), що можна пояснити наявністю *o*-замісника в арильному залишку.

Протипухлинну активність 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метилден]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-*N*-фенілацетаміду **3** та 2-[5-[(4-хлорофеніл)метилден]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-*N*-фенілацетаміду **5** досліджували в концентрації 10^{-5} М згідно з протоколом Developmental Therapeutic Program (Національний інститут раку, NCI, США). Сполука **3** селективно інгібувала ріст деяких ліній на понад 50 %: лінії A549/ATCC недрібноклітинного раку легень, лінії IGROV1, OVCAR-4, OVCAR-8 раку яєчників, HT29 раку прямої кишки, ліній TK-10 і UO-31 раку нирок. Найчутливішою до дії **3** була лінія TK-10, ріст клітин котрої після експозиції досліджуваної речовини становив усього 0,91 %. Заміна метоксильної групи на атом хлору в ариліденовому фрагменті сполуки **5** спричинила повну втрату активності (табл. 1).

На другому етапі скринінгу досліджували антипроліферативну активність 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метилден]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-*N*-феніл-ацетаміду **3** у градієнті концентрацій. У таблиці 2 наведені результати дослідження чутливості окремих ракових ліній до дії сполуки **3**.

Обговорення

У результаті біологічних досліджень ідентифікували сполуку-хіт **3** із перспективною протипухлинною дією.

Таблиця 1. Протипухлинна активність сполук **3** та **5** у концентрації 10 мкМ

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії та їхня мітотична активність, GP %
3	77,85	0,91–116,08	Лейкемія: CCRF-CEM (53,38 %), SR (56,69 %) Недрібноклітинний рак легень: A549/ATCC (32,84 %) Рак прямої кишки: HT29 (49,43 %) Рак ЦНС: SF-295 (56,89 %) Меланома: LOX IMVI (57,61 %) Рак яйників: IGROV1 (33,92 %), OVCAR-4 (31,85 %), OVCAR-8 (40,78 %); Рак нирок: CAKI-1 (54,55 %), TK-10 (0,91 %), UO-31 (35,34 %)
5	101,20	74,89–121,67	Рак ЦНС: SNB-75 (74,89 %) Рак нирок: UO-31 (75,31 %)

Так, сполука **3** інгібувала ріст 33 ліній ракових клітин з-поміж 59 тестованих. Значення інгібувальної активності GI_{50} щодо названих людських ракових клітинних ліній були на мікромольному рівні з середніми значеннями $GI_{50}/TGI/LC_{50} = 30,06/41,86/48,18$ мкМ. Це свідчить про перспективність дослідження 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-ацетамідів. Значення параметра GI_{50} були найнижчими для ліній лейкемії, раку нирок, молочної залози та ЦНС.

Ще один параметр оцінювання протипухлинної активності – індекс селективності SI обчислили як відношення MG-MID (мкМ) до індивідуального MG-MID для кожної субпанелі (мкМ) (табл. 2). Значення SI між 3 і 6 свідчать про помірну селективність, понад 6 – висока селективність, менше ніж 3 – неселективна дія [31]. За цією класифікацією, сполука **3** на рівні всіх обчислених параметрів селективно інгібувала ріст клітинної лінії SNB-75 раку ЦНС. Крім того, сполука **3** суттєво пригнічувала ріст лінії RXF 393 раку нирок і 2 ліній раку молочної залози – MDA-MB-231/ATCC і HS 578T.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетаміду (1). До 0,1 моль ізопропілату натрію в 100 мл ізопропанолу додають 0,1 моль фенілціанацетаміду та 0,1 моль фенілізотиціанату. За кімнатної температури суміш перемішують протягом 0,5 год, нагрівають до кипіння. Після охолодження до реакційної суміші додають 0,1 моль монохлороцтової кислоти і кип'ятять протягом 2 год.

Осад, що утворюється, після охолодження відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід 85 %, Т.пл. 210–212 °С.

Знайдено $C_{18}H_{13}N_3O_2S$, %: С 64,46; Н 3,91; N 12,53. Вирахувано, %: С 64,93; Н 3,95; N 12,64.

*Загальна методика синтезу 2-(5-ариліден-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-2-ціано-*N*-арилацетамідів (2-5)*. У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають 0,005 моль речовини **1**, 0,005 моль безводного ацетату натрію, 0,006 моль відповідного ароматичного альдегіду і 15 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3–5 годин і охолоджують. Продукти реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші, перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:1).

Таблиця 2. Протипухлинна активність сполуки 3*

Тип раку	Клітинна лінія	GI ₅₀ , мкМ	SI (GI ₅₀)	TGI, мкМ	SI (TGI)	LC ₅₀ , мкМ	SI (LC ₅₀)
Лейкемія	CCRF–CEM	7,78	1,62	15,5	1,85	30,9	1,33
	HL–60(TB)	16,8	0,75	>50	–	>50	–
	K–562	9,69	1,30	21,8	1,31	49,2	0,84
	MOLT–4	9,42	1,34	19,0	1,51	38,4	1,07
	RPMI–8226	23,7	0,53	>50	–	>100	–
	SR	8,20	1,54	15,3	1,87	28,7	1,44
	MG_MID	12,60		28,6		41,2	
Недрібноклітинний рак легень	HOP–62	15,1	2,21	>50	–	>50	–
	HOP–92	7,70	4,33	18,7	2,49	45,3	1,09
	NCI–H266	14,9	2,24	>50	–	>50	–
	NCI–H23	25,8	1,29	>50	–	>50	–
	NCI–H522	36,8	0,91	>50	–	>50	–
	MG_MID	33,37	–	46,52		49,48	–
Рак прямої кишки	HCT–116	23,7	1,95	>50	–	>50	–
	MG_MID	46,24		>50		>50	
Рак ЦНС	SF–268	10,9	0,84	>5016,	–	>50	–
	SF–295	5,29	1,73	1	1,84	49,1	0,94
	SF–539	10,7	0,86	37,3	0,79	>50	–
	SNB–19	21,2	0,43	>50	–	>50	–
	SNB–75	1,58	5,80	4,78	6,15	27,4	0,68
	U251	5,36	1,71	18,1	1,62	>50	–
	MG_MID	9,17	–	29,38	–	46,08	–
Меланома	LOX IMVI	18,7	2,22	>50	–	>50	–
	M14	38,0	1,09	>50	–	>50	–
	UACC–62	16,2	2,56	>50	–	>50	–
	MG_MID	41,43		>50		>50	
Рак яйників	IGROV1	15,1	2,63	42,2	–	>50	–
	SK–OV–3	13,3	2,99	>50	–	>50	–
	MG_MID	39,77	–	>50	–	>50	–
Рак нирок	786–0	12,0	1,67	43,4	0,80	>50	–
	A498	12,2	1,65	32,7	1,08	>50	–
	ACHN	6,74	2,98	18,5	1,89	>50	–
	CAKI–1	20,2	0,99	>100	–	>50	–
	RXF 393	1,53	13,12	8,37	4,17	>50	–
	TK–10	7,99	2,51	26,4	1,32	>50	–
	MG_MID	20,08		34,92		>50	–
Рак простати	DU–145	36,7	1,18	>50	–	>50	–
	MG_MID	43,35	0,86	>50	–	>50	–
Рак молочної залози	MDA–MB–231/ATCC	6,54	3,68	19,2	1,89	>50	–
	HS 578T	4,41	5,46	32,7	1,11	>50	–
	BT–549	9,46	2,55	29,8	1,22	>50	–
		MG_MID	24,08	–	36,34		>50
MG_MID		30,06		41,86		48,18	

*: наведено дані активності на клітинних лініях, для яких GI₅₀ < 50 мкМ.

Метил 4-[2-(2-аніліно-1-ціано-2-оксоетиліден)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-5-іліден]метилбензоат (**2**). Вихід 75 %, Т.пл. >290 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 3.87 (с, 3H, CH₃O), 7.12 (т, 1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.32 (т, 2H, J = 7.7 Гц, аром.), 7.55 (д, 2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.56-7.62 (м, 5H, аром.), 7.83 (с, 1H, =CH), 7.84 (д, 2H, J = 8.2 Гц, аром.), 8.11 (д, 2H, J = 8.2 Гц, аром.), 9.65 (с, 1H, CONH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 52.9 (CH₃), 80.2 (C=CN), 113.2 (CN), 121.9, 124.5, 124.9, 129.0, 129.8, 130.0, 130.5, 130.9, 131.2, 132.0, 135.4, 138.1, 138.3, 161.9 (CO), 162.9 (CO), 166.0 (CO), 166.3 (2-C). LCMS (ESI): m/z 482 (100 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₇H₁₉N₃O₄S, %: C 67.35; H 3.98; N 8.73. Знайдено, %: C 67.54; H 4.00; N 8.65.

2-Ціано-2-[5-(4-метоксифеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід (**3**). Вихід 76 %, Т.пл. >250 °С, ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.89 (с, 3H, OCH₃), 6.99-7.09 (м, 2H, аром.), 7.24 (м, 3H, аром.), 7.52-7.61 (м, 6H, аром.), 7.68 (д, 2H, аром.), 7.74 (с, 1H, CH=), 9.06 шс (1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 454 (100 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₆H₁₉N₃O₃S, %: C 68.86; H 4.22; N 9.27. Знайдено, %: C 68.65; H 4.20; N 9.50.

2-[5-(5-Бromo-2-етоксифеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-N-фенілацетамід (**4**). Вихід 65 %, Т.пл. 250–252 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 1.37 (т, 3H, J = 6.9 Гц, CH₃), 4.16 (кв, 2H, J = 6.9 Гц, OCH₂), 7.06-7.16 (м, 2H, аром.), 7.30 (т, 2H, J = 7.9 Гц, аром.), 7.51-7.67 (м, 9H, аром.), 7.86 (с, 1H, CH=), 9.62 (с, 1H, CONH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 14.8 (CH₃), 65.1 (CH₂), 79.9 (C=CN), 112.5, 113.4 (CN), 115.6, 121.9, 123.2, 124.6, 124.8, 127.0, 129.0, 129.8, 130.0, 131.1, 131.6, 135.1, 135.4, 138.1, 157.0 (COCH₂CH₃), 162.1 (CO), 162.9 (CO), 166.3 (2-C). LCMS (ESI): m/z 546/548 (100 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₇H₂₀BrN₃O₃S, %: 59.35; H 3.69; N 7.69. Знайдено, %: C 59.60; H 3.75; N 7.74.

2-[5-(4-Хлорофеніл)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-N-фенілацетамід (**5**). Вихід 74 %, Т.пл. >250 °С. Вираховано C₂₅H₁₆ClN₃O₂S, %: 65.57; H 3.52; N 9.18. Знайдено, %: C 65.82; H 3.52; N 9.22.

Методика синтезу 2-ціано-2-[5-(етоксиметилен)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетаміду (**6**). У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль сполуки **1**, додають 0,011 моль триетилортоформіату та 15–20 мл ацетангідриду. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1,5–2,0 год. Отриманий розчин виливають на воду, екстрагують етилацетатом, після цього органічний шар відганяють у вакуумі, отриманий осад перекристалізують із суміші ДМФА/етанол. Вихід 60 %, Т.пл. >220 °С, ЯМР ¹H, d, м.ч.: 1.43 (с, 3H, CH₂CH₃), 4.36 (кв, 2H, CH₂CH₃), 6.95–7.05 (м, 1H, аром.), 7.20–7.35 (м, 4H, аром.), 7.54 (шс, 5H, аром.), 7.95 (шс, 1H, аром.), 8.71 (шс, 1H, =CH), 10.42 (с, 1H, CONH). LCMS (ESI): m/z 392 (80.0/18/0 %, [M+H]⁺). Знайдено C₂₁H₁₇N₃O₃S, %: C 64.43; H 4.38; N 10.73. Вираховано, %: C 64.70; H 4.40; N 10.69.

Загальна методика синтезу 2-ціано-2-[5-(аніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамідів (**7–11**). У круглодонній колбі до 0,01 моль 5-етоксиметиліденпохідного **6** додають 0,01 моль

відповідного ароматичного аміну, 3–5 мл ДМФА і 40–50 мл етанолу. Нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4–5 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад фільтрують і перекристалізують з ацетонітрилу або суміші ДМФА/етанол.

2-[5-(4-Хлороаніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-2-ціано-N-фенілацетамід (**7**). Вихід 68 %, Т.пл. 156–158 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 7.07 (т, 1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.29 (т, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.34 (д, 2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.39 (д, 2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.45 (д, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.50-7.60 (м, 5H, аром.), 8.10 (д, 1H, J = 9.5 Гц, =CH), 9.16 (с, 1H, CONH), 10.39 (д, 1H, J = 9.5 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 75.2 (C=CN), 94.0 (CN), 114.6 (5-C), 118.5, 121.1, 124.1, 127.6, 128.9, 129.6, 129.8, 130.0, 130.6, 136.1, 136.5, 138.9, 139.9, 163.2 (CO), 163.9 (CO), 166.6 (2-C). LCMS (ESI): m/z 473/475 (86.0/12/0 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₅H₁₇ClN₄O₂S, %: C 63.49; H 3.62; N 11.85. Знайдено %: C 63.32; H 3.75; N 11.90.

2-Ціано-2-[5-(4-флюороаніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід (**8**). Вихід 83 %, Т.пл. 144–146 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 7.00 (т, 1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.19 (т, 2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.29 (д, 2H, J = 7.6 Гц, аром.), 7.35 (дд, 2H, J = 3.8, 7.6 Гц, аром.), 7.46 (д, 2H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.50-7.60 (м, 5H, аром.), 8.09 (д, 1H, J = 11.9 Гц, =CH), 9.23 (с, 1H, CONH), 10.41 (д, 1H, J = 11.9 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 74.9 (C=CN), 93.1 (CN), 114.7 (5-C), 116.6 (д, J_{CF} = 22.8 Гц), 118.7 (д, J_{CF} = 7.5 Гц), 121.0, 124.1, 128.9, 129.6, 130.0, 130.6, 136.1, 137.4 (д, J_{CF} = 23.9 Гц), 138.9, 158.2, 159.0 (д, J_{CF} = 240.4 Гц), 163.2 (CO), 163.9 (CO), 166.7 (2-C). LCMS (ESI): m/z 457 (80.7/15.2 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₅H₁₇FN₄O₂S, %: C 65.78; H 3.75; N 12.27. Знайдено %: C 65.93; H 3.80; N 12.35.

Етил 4-[2-(2-аніліно-1-ціано-2-оксо-етиліден)-4-оксо-3-фенілтіазолідин-5-іліден]метиламінобензоат (**9**). Вихід 83 %, Т.пл. 138–140 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 1.31 (т, 3H, J = 6.8 Гц, CH₃), 4.29 (кв, 2H, J = 6.8 Гц, OCH₂), 7.07 (т, 1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.30 (т, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.42 (д, 2H, J = 8.4 Гц, аром.), 7.47 (д, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.50-7.60 (м, 5H, аром.), 7.92 (д, 2H, J = 8.2 Гц, аром.), 8.17 (д, 1H, J = 11.7 Гц, =CH), 9.19 (с, 1H, CONH), 10.57 (д, 1H, J = 11.7 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 14.6 (CH₃), 60.9 (OCH₂), 75.7 (C=CN), 95.9 (CN), 114.5 (5-C), 116.2, 121.1, 124.2, 124.4, 128.9, 129.7, 130.0, 130.7, 131.4, 135.3, 136.0, 138.8, 145.0, 163.2 (CO), 163.8 (CO), 165.7 (CO), 166.7 (2-C). LCMS (ESI): m/z 511 (91.1/7.9 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₈H₂₂N₄O₄S, %: C 65.87; H 4.34; N 10.97. Знайдено, %: C 66.25; H 4.30; N 10.92.

2-Ціано-2-[5-(2,4-дихлороаніліно)метилен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід (**10**). Вихід 53 %, Т.пл. 235–237 °С, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 7.07 (т, 1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.29 (т, 2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.43-7.65 (м, 10H, аром.), 8.57 (д, 1H, J = 12.2 Гц, =CH), 9.24 (с, 1H, CONH), 10.77 (д, 1H, J = 12.2 Гц, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 72.6 (C=CN), 96.4 (CN), 114.5 (5-C), 116.5, 121.2, 121.5, 121.6, 122.0, 124.5, 129.0, 129.8, 135.4, 135.5, 135.6, 138.6, 138.7, 138.8, 157.1, 163.6 (CO), 164.2 (CO), 166.3 (2-C). LCMS (ESI): m/z 507/509/511 (73.0/27.0 %,

[M+H]⁺). Вираховано C₂₅H₁₆Cl₂N₄O₂S, %: C 59.18; H 3.18; N 11.04. Знайдено, %: C 59.93; H 3.16; N 11.10.

2-Ціано-2-[5-[(5-флюоро-2-метил-аніліно)метил-лен]-4-оксо-3-феніл-тіазолідин-2-іліден]-N-феніл-ацетамід (11). Вихід 76 %, Т.пл. 230–232 °C, ¹H ЯМР, d, м.ч.: 1.91 (с, 3H, CH₃), 6.83, 6.95 (2*т, 1H, J = 8.4 Гц, аром.), 7.07 (м, 1H, аром.), 7.16, 7.23–7.32 (д, м, 3H, аром.), 7.37, 7.43 (2*д, 2H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.50–7.60 (м, 6H, аром.), 7.86, 8.55 (шс, д, J = 12.3 Гц, 1H, =CH), 9.19 (с, 1H, CONH), 9.78, 10.47 (шс, д, J = 12.3 Гц, 1H, NH). ¹³C ЯМР, d, м.ч.: 21.5 (CH₃), 76.0 (C=CN), 93.0 (CN), 94.8 (CN), 114.6 (5-C), 121.1, 121.4, 124.1 (д, J_{CF} = 12.0 Гц), 128.9, 129.7 (д, J_{CF} = 11.2 Гц), 130.6, 130.9, 132.6, 135.4, 136.1, 138.8, 138.9, 140.0, 161.4 (д, J_{CF} = 241.1 Гц), 163.5 (CO), 163.9 (CO), 164.2 (CO), 167.0 (2-C), 167.1 (2-C). LCMS (ESI): m/z 471 (61.5/36.7 %, [M+H]⁺). Вираховано C₂₆H₁₉FN₄O₂S, %: C 66.37; H 4.07; N 11.91. Знайдено, %: C 65.96; H 4.05; N 11.84.

Висновки

1. Синтезували ряд нових 5-ариліден-і 5-енаміно-2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів, їхню структуру підтвердили методами спектроскопії ЯМР та хромато-мас-спектрометрії.

2. У результаті дослідження протипухлинної активності ідентифікували 2-ціано-2-[5-[(4-метоксифеніл)метил-лен]-4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден]-N-фенілацетамід, що селективно інгібував ріст клітинних ліній раку ЦНС, нирок і молочної залози.

Подяки

Автор статті вдячний доктору В. Л. Нараянану з відділення синтезу лікарських засобів та хімії Національного інституту раку США за *in vitro* дослідження протиракової активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Крицишин-Дилевич А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-8713-7020](https://orcid.org/0000-0002-8713-7020) (P-4862-2017)

Information about author:

Kryshchshyn-Dylevych A. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Крицишин-Дилевич А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

[1] Recent applications of 1, 3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery / A. Ayati, S. Emami, A. Asadipour et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 699-718. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.015>

- [2] 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>
- [3] 4-Oxothiazolidines with Exocyclic C=C Double Bond(s): Synthesis, Structure, Reactions and Biological Activity / M. Stojanovic, Z. Dzambaski, B. Bondzic et al. *Current Organic Chemistry*. 2014. Vol. 18, Iss. 9. P. 1108-1148. <https://doi.org/10.2174/138527281809140624120436>
- [4] 4-Thiazolidinones: The advances continue / A. C. Tripathi, S. J. Gupta, G. N. Fatima et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 72. P. 52-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.017>
- [5] Jain V. S., Vora D. K., Ramaa C. S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 21, Iss. 7. P. 1599-1620. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.029>
- [6] Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review / A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 20, Iss. 11. P. 3378-3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
- [7] Lesyk R. B., Zimenkovsky B. S. 4-Thiazolidinones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004. Vol. 8, Iss. 16. P. 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [8] Крицишин А. П. Фрагмент-орієнтований дизайн лікарських засобів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2017. Т. 15, № 1. С. 28-44.
- [9] Morphy R., Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, Iss. 21. P. 6523-6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- [10] Designing multi-target drugs / eds. J. R. Morphy, C. J. Harris. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012. 356 p.
- [11] Zhang W. L., Pei J. F., Lai L. H. Computational Multitarget Drug Design. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2017. Vol. 57, Iss. 3. P. 403-412. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00491>
- [12] Bolognesi M. L., Cavalli A. Multitarget drug discovery and polypharmacology. *Chemmedchem*. 2016. Vol. 11, Iss. 12. P. 1190-1192. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600161>
- [13] Mishra S., Singh P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 124. P. 500-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
- [14] 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/10.1080/147460441.2017.1388370>
- [15] Thiopyrano[2,3-d]thiazoles as new efficient scaffolds in medicinal chemistry / A. Kryshchshyn, O. Roman, A. Lozynskyi, R. Lesyk. *Scientia Pharmaceutica*. 2018. Vol. 86, Iss. 2. P. 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm86020026>
- [16] Novel 4-Heteroaryl-antipyrines: synthesis, molecular docking, and evaluation as potential anti-breast cancer agents / Z. Q. Tao, S. M. Gomha, M. G. Badrey et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018. Vol. 55, Iss. 10. P. 2408-2416. <https://doi.org/10.1002/jhet.3305>
- [17] Kumar R., Patil S. Biological prospective of 4-thiazolidinone: a review. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*. 2017. Vol. 9, Iss. 1. P. 80-97. <https://doi.org/10.15254/H.J.D.Med.9.2017.166>
- [18] Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents / M. A. A. Radwan, E. A. Ragab, N. M. Sabry, S. M. El-Shenawy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 15, Iss. 11. P. 3832-3841. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.024>
- [19] Blood pressure-lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension / V. M. Musini, P. Rezapour, J. M. Wright et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. Iss. 8. P. Cd003825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003825.pub3>
- [20] Diuretic therapy for mild hypertension: a comparison of the metabolic effects of etozoline and chlorthalidone during long-term treatment / F. Galletti, P. Strazzullo, G. Barba et al. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 1991. Vol. 50, Iss. 2. P. 159-166.
- [21] Fisher R., Blum D. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1995. Vol. 36. P. S105-S114. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb05993.x>
- [22] Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Third Eilat Conference / M. Bialer, S. I. Johannessen, H. J. Kupferberg et al. *Epilepsy Research*. 1996. Vol. 25, Iss. 3. P. 299-319. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00081-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00081-2)
- [23] Kaminsky D., Gzella A. K., Lesyk R. Cyclocondensation of thioamides and haloacetic acid derivatives provides only 4-thiazolidinones; isomeric

- 5-thiazolidinones were not observed. *Synthetic Communications*. 2014. Vol. 44, Iss. 2. P. 231-236. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.800551>
- [24] Synthesis of some new thiazole derivatives of pharmaceutical interest / S. I. El-Desoky, S. B. Bondock, H. A. Etman et al. *Sulfur Letters*. 2003. Vol. 26, Iss. 3. P. 127-135. <https://doi.org/10.1080/0278611031000095331>
- [25] Cyanoacetamide derivatives as synthons in heterocyclic synthesis / A. A. Fadda, S. Bondock, R. Rabie, H. A. Etman. *Turkish Journal of Chemistry*. 2008. Vol. 32, Iss. 3. P. 259-286.
- [26] Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan et al. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1991. Vol. 83, Iss. 11. P. 757-766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
- [27] 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>
- [28] Boyd M. R. Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval. *Cancer Drug Discovery and Development* / ed. A. Teicher. Totowa : Humana Press, 1997. Chapter 2. P. 23-43.
- [29] Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*. 2006. Vol. 6, Iss. 10. P. 813-823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
- [30] A convenient route to pyridones, pyrazolo[2,3-a]pyrimidines and pyrazolo[5,1-c]triazines incorporating antipyrine moiety / A. M. Farag, K. M. Dawood, H. A. Elmenoufy. *Heteroatom Chemistry*. 2004. Vol. 15, Iss. 7. P. 508-514. <https://doi.org/10.1002/hc.20046>
- [31] Rostom S. A. F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea (-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 14, Iss. 19. P. 6475-6485. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020>
- References**
- [1] Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., & Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 699-718. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.015>
- [2] 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>
- [3] Stojanovic, M., Dzambaski, Z., Bondzic, B., Aleksic, J., & Baranac-Stojanovic, M. (2014). 4-Oxothiazolidines with Exocyclic C=C Double Bond(s): Synthesis, Structure, Reactions and Biological Activity. *Current Organic Chemistry*, 18(9), 1108-1148. <https://doi.org/10.2174/138527281809140624120436>
- [4] Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A., & Saraf, S. K. (2014). 4-Thiazolidinones: The advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 52-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.017>
- [5] Jain, V. S., Vora, D. K., & Ramaa, C. S. (2013). Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(7), 1599-1620. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.01.029>
- [6] Jain, A. K., Vaidya, A., Ravichandran, V., Kashaw, S. K., & Agrawal, R. K. (2012). Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(11), 3378-3395. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
- [7] Lesyk, R. B., & Zimenkovsky, B. S. (2004). 4-thiazolidinones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8(16), 1547-1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
- [8] Kryshchshyn, A. P. (2017). Fragment-orientovanyi dyzain likarskykh zasobiv [Fragment-based drug design (FBDD)]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 15(1), 28-44. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/zofh.17.913>
- [9] Morphy, R., & Rankovic, Z. (2005). Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(21), 6523-6543. <https://doi.org/10.1021/jm058225d>
- [10] Morphy, J. R., & Harris C. J. (Eds.). (2012). *Designing multi-target drugs*. Royal Society of Chemistry.
- [11] Zhang, W. L., Pei, J. F., & Lai, L. H. (2017). Computational Multitarget Drug Design. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(3), 403-412. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00491>
- [12] Bolognesi, M. L., & Cavalli, A. (2016). Multitarget Drug Discovery and Polypharmacology. *Chemmedchem*, 11(12), 1190-1192. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600161>
- [13] Shaveta, Mishra, S., & Singh, P. (2016). Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 500-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.039>
- [14] 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>
- [15] Kryshchshyn, A., Roman, O., Lozynskyi, A., & Lesyk, R. (2018). Thiopyrano 2,3-d Thiazoles as New Efficient Scaffolds in Medicinal Chemistry. *Scientia Pharmaceutica*, 86(2), Article Unsp 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm86020026>
- [16] Tao, Z. Q., Gomha, S. M., Badrey, M. G., El-Idreesy, T. T., & El-debss, T. M. A. (2018). Novel 4-Heteroaryl-antipyrines: Synthesis, Molecular Docking, and Evaluation as Potential Anti-breast Cancer Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(10), 2408-2416. <https://doi.org/10.1002/jhet.3305>
- [17] Kumar, R. & Patil, S. (2017). Biological prospective of 4-thiazolidinone: a review. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*, 9(1), 80-97. <https://doi.org/10.15254/H.J.D.Med.9.2017.166>
- [18] Radwan, M. A. A., Ragab, E. A., Sabry, N. M., & El-Shenawy, S. M. (2007). Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(11), 3832-3841. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.024>
- [19] Musini, V. M., Rezapour, P., Wright, J. M., Bassett, K., & Jauca, C. D. (2012). Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(8), Article Cd003825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003825.pub3>
- [20] Galletti, F., Strazzullo, P., Barba, G., Cappuccio, F. P., Iacone, R., & Mancini, M. (1991). Diuretic therapy for mild hypertension – a comparison of the metabolic effects of etozoline and chlorthalidone during long-term treatment. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*, 50(2), 159-166.
- [21] Fisher, R., & Blum, D. (1995). Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 36, S105-S114. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb05993.x>
- [22] Bialer, M., Johannessen, S. I., Kupferberg, H. J., Levy, R. H., Loiseau, P., & Perucca, E. (1996). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Third Eilat Conference. *Epilepsy Research*, 25(3), 299-319. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(96\)00081-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(96)00081-2)
- [23] Kaminsky, D., Gzella, A. K., & Lesyk, R. (2014). Cyclocondensation of thioamides and haloacetic acid derivatives provides only 4-thiazolidinones; isomeric 5-thiazolidinones were not observed. *Synthetic Communications*, 44(2), 231-236. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.800551>
- [24] El-Desoky, S. I., Bondock, S. B., Etman, H. A., Fadda, A. A., & Metwally, M. A. (2003). Synthesis of some new thiazole derivatives of pharmaceutical interest. *Sulfur Letters*, 26(3), 127-135. <https://doi.org/10.1080/0278611031000095331>
- [25] Fadda, A. A., Bondock, S., Rabie, R., & Etman, H. A. (2008). Cyanoacetamide derivatives as synthons in heterocyclic synthesis. *Turkish Journal of Chemistry*, 32(3), 259-286.
- [26] Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronise, P., Vaigrowolf, A., Graygoodrich, M., Campbell, H., Mayo, J., & Boyd, M. (1991). Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor-cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, 83(11), 757-766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
- [27] 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>
- [28] Boyd, M. R. (1997). The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. In *Anticancer Drug Development Guide* (pp. 23-42). Humana Press, Totowa, NJ.
- [29] Shoemaker, R. H. (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*, 6(10), 813-823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>
- [30] Farag, A. M., Dawood, K. M., & Elmenoufy, H. A. (2004). A convenient route to pyridones, pyrazolo 2,3-a pyrimidines and pyrazolo 5,1-c triazines incorporating antipyrine moiety. *Heteroatom Chemistry*, 15(7), 508-514. <https://doi.org/10.1002/hc.20046>
- [31] Rostom, S. A. F. (2006). Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno 1,2-c-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(19), 6475-6485. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020>