

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 2-[(5-АРИЛФУРАН-2-ІЛМЕТИЛЕН)-ГІДРАЗОНО]-ТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ

Ю. Горак¹, В. Горішній², Т. Чабан², В. Матійчук¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: vasyl.matiychuk@lnu.edu.ua

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, 79010 Львів, Україна

Взаємодією 5-арилфуран-2-карбальдегідів з тіосемікарбазидом синтезовано відповідні тіосемікарбазони. Показано, що вони циклізуються з хлороцтовою кислотою та етил 3-арил-2-бромпропаноатами з утворенням відповідних 2-[(5-арил-2-ілметилена)-гідразоно]-тіазолідин-4-онів. У рамках міжнародної співпраці з національним інститутом раку США для синтезованих сполук проведено первинний скринінг їхньої протипухлинної активності. Результати показали, що досліджувані речовини володіють суттєвою протипухлинною активністю щодо лінії клітин HOP-92 недрібноклітинного раку легень. Крім того, зафіксовано виразний цитотоксичний вплив сполуки-хіта на клітинну лінію CCRF-CEM лейкемії з показником GP= 25,58 %.

Ключові слова: органічний синтез, циклоконденсація, тіосемікарбазид, тіазолідин-4-он, фуран, протипухлинна активність.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6201.236>

1. Вступ

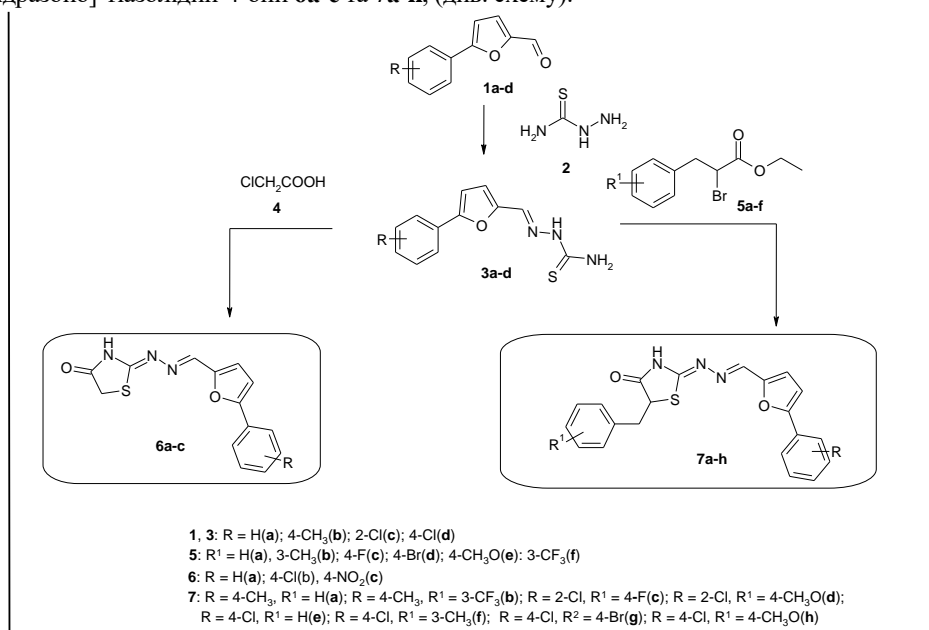
Сьогодні головним завданням медичної хімії є створення ефективних та низькотоксичних лікарських засобів. Їх пошук відбувається серед різноманітних класів сполук, зокрема похідних 4-тіазолідону. Серед зазначених сполук знайдено чимало високоактивних агентів з широким спектром біологічної дії. Ідентифіковано сполуки-лідери з антимікробною, протитуберкульозною, протівірусною, антидіабетичною, протизапальною, протипухлинною, антиконвульсивною та іншими активностями. У зв'язку з цим 4-тіазолідоновий цикл прийнято вважати привілейованою структурою у медичній хімії [1–4].

З іншого боку, завдяки унікальним фізико-хімічним, хімічним і біологічним властивостям похідні фурану застосовують у різних областях хімії та технології, зокрема у фармації [5–10]. Насамперед варто відмітити широкий спектр біологічної активності природних і синтетичних похідних, а також його конденсованих аналогів (бензо[*b*]фурану, нафтофуранів, антрафуранів тощо). Це обумовлює значний інтерес науковців до використання цього гетероциклу як важливого структурного блоку у створенні лікарських препаратів [5–10].

Зрозуміло, що вияву цінних фармакологічних властивостей потрібно очікувати від поєднання фуранового та 4-тіазолідонового циклів в одній молекулі. Отже, цілеспрямований синтез нових сполук у зазначеному ряду та подальша оцінка їх біологічної активності демонструє значний науковий і практичний інтерес.

2. Результати та їх обговорення

Мета нашої праці – синтез та дослідження протипухлинних властивостей похідних 2-[(5-арилфуран-2-ілметилден)-гідразоно]-тіазолідин-4-ону. Вихідними речовинами для їх синтезу слугували 5-арилфурфури. Взаємодією з тіосемікарбазидом вони були перетворені у відповідні тіосемікарбазони **3a-c**. Ми дослідили їх реакції з хлороцтовою кислотою та етил 2-бromo-3-арилпропаноатами. З'ясовано, що під час кип'ятіння зазначених реагентів в ацетатній кислоті за наявності еквівалентної кількості ацетату натрію з високими виходами утворюються цільові 2-[(5-арилфуран-2-ілметилден)-гідразоно]-тіазолідин-4-они **6a-c** та **7a-h**, (див. схему).



Синтез нових 2-[(5-арилфуран-2-ілметилден)-гідразоно]-тіазолідин-4-онів

Будову одержаних сполук підтверджено за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. Зокрема, сигнали протонів метиленової групи у сполуках **6a-c** простежуємо у вигляді синглету при 3,90–3,91 м.ч. У спектрах сполук **7a-h** в області сильного поля наявні три дублети дублетів, що характерно для АВХ спін-спінової системи. Циклічні NH протони тіазолідонового циклу резонують при 11,89–12,02 м.ч. Спектральні характеристики синтезованих сполук наведено в експериментальній частині.

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [11–15]. Протипухлинну активність вивчали *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично

весь спектр ракових захворювань людини (в тім числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку кишківника (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOXIMVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (PC-3, Du-145) та молочної залози (MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D), за дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л. Кількісним критерієм активності сполук (таблиця) розраховано відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) порівняно з контролем [11–15]. Результати досліджень наведено у таблиці.

Протипухлинна активність синтезованих сполук
Antitumor activity of synthesized compounds

Сполука	Мітотична активність 60 ліній, GP, %		Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип), GP, %
	середня	діапазон	
6a	98,13	16,81 – 116,88	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 16,81 A498 (Рак нирок) 72,87 UO-31 (Рак нирок) 77,10
6b	95,32	11,87 – 115,56	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 11,87 A498 (Рак нирок) 65,87 UO-31 (Рак нирок) 62,111
6c	96,01	30,18 – 126,58	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 30,18 CCRF-CEM (Лейкемія) 72,45
7a	98,95	66,58 – 113,42	A498 (Рак нирок) 66,58 UO-31 (Рак нирок) 72,27
7b	91,59	25,57 – 111,45	CCRF-CEM (Лейкемія) 25,57 A498 (Рак нирок) 53,23 HL-60(TB) (Лейкемія) 60,94
7c	91,20	22,98 – 111,74	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 22,98 A498 (Рак нирок) 56,21 HL-60(TB) (Лейкемія) 68,84 UO-31 (Рак нирок) 69,47
7d	89,61	37,28 – 110,51	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 37,28 A498 (Рак нирок) 66,55 SNB-75 (Рак ЦНС) 66,61
7e	92,44	46,43 – 114,75	HOP-92 (Недрібноклітинний рак легень) 46,43 A498 (Рак нирок) 53,78
7f	98,13	62,65 – 130,55	NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 62,65 UO-31 (Рак нирок) 63,59 MCF7 (Рак молочної залози) 62,76 K-562 (Лейкемія) 67,65 CCRF-CEM (Лейкемія) 67,92
7g	95,29	61,18 – 125,36	HL-60(TB) (Лейкемія) 61,18 SK-OV-3 (Рак яєчників) 65,86 UO-31 (Рак нирок) 66,97
7h	91,28	6,22 – 120,05	UO-31 (Рак нирок) 6,22 NCI-H522 (Недрібноклітинний рак легень) 19,95 CCRF-CEM (Лейкемія) 46,68 HL-60(TB) (Лейкемія) 65,52

Як показав експеримент, отримані 2-[(5-арилфуран-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-они **6a-c** проявляють виразну вибірково протипухлинну активність щодо лінії клітин HOP-92 недрібноклітинного раку легень (GP у межах 11,87–30,18 %). 5-R-Бензил-2-[(5-арилфуран-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-они **7c, d** також виявилися активними стосовно зазначеної вище лінії клітин (GP становить 22,98 і 37,28 %, відповідно). Варто зазначити також виразний цитотоксичний вплив сполуки **7b** на клітинну лінію CCRF-CEM лейкемії з показником GP= 25,58 %. А найчутливішою виявилась лінія клітин UO-31 раку нирок стосовно сполуки **7h** (GP= 6,22 %).

3. Висновки

1. Взаємодією 5-арилфуран-2-карбальдегідів з тіосемікарбазидом синтезовано відповідні тіосемікарбазони.

2. На основі циклоконденсації отриманих тіосемікарбазонів з хлороцтовою кислотою та етил 3-арил-2-бромпропаноатами отримано нові 2-[(5-арил-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-они.

3. Проведено *in vitro* скринінг протипухлинної активності синтезованих сполук, що дало можливість ідентифікувати 2-[(5-арил-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-они, що володіють протипухлинною активністю.

4. Матеріали та методика експерименту

ЯМР ^1H -спектри знято на спектрометрі “Varian Mercury VX-400” (США), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС).

Загальна методика синтезу похідних 2-[(5-арилфуран-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-ону **6a-c** та **7a-h**. У круглодонній колбі, оснащеної зворотним холодильником, розчиняють 0,01 моль тіосемікарбазону 5-арилфурфуролу, 0,01 моль хлороцтової кислоти чи етил 2-бromo-3-арилпропаноату та 0,82 г ацетату натрію в 25 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують та перекристалізують із суміші спирт–ДМФА.

2-[(5-Фенілфуран-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-он (**6a**). Вихід 75 %, т. топл. 202 °С. ^1H NMR: δ = 11,94 (с, 1H, NH), 8,25 (с, 1H, CH=), 7,78 (д, J = 7,7 Гц, 2H, C₆H₅), 7,48 (т, J = 7,6 Гц, 2H, C₆H₅), 7,37 (т, J = 7,4 Гц, 1H, C₆H₅), 7,14 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 7,07 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 3,90 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %: C₁₄H₁₁N₃O₂S: С, 58,93; Н, 3,89; N, 14,73. Знайдено: С, 58,88; Н, 3,78; N, 14,80.

2-[[5-(4-Хлорофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]-тіазолідин-4-он (**6b**). Вихід 79 %, т. топл. 215 °С. ^1H NMR: δ = 11,92 (с, 1H, NH), 8,24 (с, 1H, CH=), 7,79 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 7,54 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 7,19 (д, J = 3,7 Гц, 1H, фуран), 7,07 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 3,90 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %: C₁₄H₁₀ClN₃O₂S: С, 52,59; Н, 3,15; N, 13,14. Знайдено: С, 52,65; Н, 3,09; N, 13,20.

2-[[5-(4-Нітрофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]-тіазолідин-4-он (**6c**). Вихід 85 %, т. топл. 215 °С. ^1H NMR: δ = 11,95 (с, 1H, NH), 8,32 (д, J = 8,8 Гц, 2H, C₆H₄), 8,29 (с, 1H, CH=), 8,02 (д, J = 8,9 Гц, 2H, C₆H₄), 7,46 (д, J = 3,1 Гц, 1H, фуран), 7,15 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 3,91 (с, 2H, CH₂). Обчислено, %: C₁₄H₁₀N₄O₄S: С, 50,91; Н, 3,05; N, 16,96. Знайдено: С, 51,01; Н, 3,11; N, 16,88.

*5-Бензил-2-[(5-*n*-толілфуран-2-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідин-4-он (7a)*. Вихід 77 %, т. топл. 187 °С. ¹H NMR: δ = 11,95 (с, 1H, NH), 8,19 (с, 1H, CH=), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 2H, C₆H₄), 7,37 – 7,24 (м, 7H, C₆H₄ + C₆H₅), 7,05 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 7,04 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 4,64 (дд, J = 9,3, 4,2 Гц, 1H, CH), 3,39 (дд, J = 14,2, 4,2 Гц, 1H, CH₂), 3,05 (дд, J = 14,1, 9,4 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₂H₁₉N₃O₂S: С, 67,95; Н, 4,92; N, 10,79. Знайдено: С, 68,04; Н, 5,01; N, 10,74.

*2-[(5-*n*-Толіллфуран-2-ілметилен)гідразоно]-5-(3-трифторометилбензил)-тіазолідин-4-он (7b)*. Вихід 58 %, т. топл. 157 °С. ¹H NMR: δ = 12,00 (с, 1H, NH), 8,20 (с, 1H, CH=), 7,70 – 7,54 (м, 6H, C₆H₄CH₃ + C₆H₄CF₃), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 2H, C₆H₄CH₃), 7,05 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 7,04 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 4,72 (дд, J = 8,8, 4,7 Гц, 1H, CH), 3,47 (дд, J = 14,2, 4,5 Гц, 1H, CH₂), 3,21 (дд, J = 14,1, 9,0 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₃H₁₈F₃N₃O₂S: С, 60,39; Н, 3,97; N, 9,19. Знайдено: С, 60,45; Н, 3,96; N, 9,15.

2-[[5-(2-Хлорофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]-5-(4-фторобензил)-тіазолідин-4-он (7c). Вихід 69 %, т. топл. 165 °С. ¹H NMR: δ = 12,02 (с, 1H, NH), 8,25 (с, 1H, CH=), 7,84 (дд, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,49 (т, J = 7,1 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,44 – 7,37 (м, 1H, C₆H₄Cl), 7,32 (дд, J = 8,4, 5,7 Гц, 2H, C₆H₄F), 7,26 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 7,20 – 7,09 (м, 3H, C₆H₄F + фуран), 4,64 (дд, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H, CH), 3,37 (д, J = 14,2, 9,2 Гц, 1H, CH₂), 3,07 (дд, J = 14,1, 9,0 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₁H₁₅ClF₂N₃O₂S: С, 58,95; Н, 3,53; N, 9,82. Знайдено: С, 58,89; Н, 3,46; N, 9,77.

2-[[5-(2-Хлорофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]-5-(4-метоксибензил)-тіазолідин-4-он (7d). Вихід 75 %, т. топл. 177 °С. ¹H NMR: δ = 11,96 (с, 1H, NH), 8,26 (с, 1H, CH=), 7,84 (д, J = 7,8 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,48 (т, J = 7,6 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H, C₆H₄Cl), 7,26 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 7,19 (д, J = 8,5 Гц, 2H, C₆H₄OCH₃), 7,10 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 6,87 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄OCH₃), 4,59 (дд, J = 9,0, 4,2 Гц, 1H, CH), 3,32 (дд, J = 14,3, 9,1 Гц, 1H, CH₂), 2,99 (дд, J = 14,2, 9,2 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₂H₁₈ClN₃O₃S: С, 60,07; Н, 4,12; N, 9,55. Знайдено: С, 60,12; Н, 4,10; N, 9,60.

5-Бензил-2-[[5-(4-хлорофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]тіазолідин-4-он (7e). Вихід 84 %, т. топл. 184 °С. ¹H NMR: δ = 11,91 (с, 1H, NH), 8,21 (с, 1H, CH=), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 7,52 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 7,37 – 7,23 (м, 5H, C₆H₅), 7,15 (с, 1H, фуран), 7,06 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 4,63 (дд, J = 9,4, 4,0 Гц, 1H, CH), 3,40 (дд, J = 14,0, 4,1 Гц, 1H, CH₂), 3,06 (дд, J = 14,2, 9,4 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₁H₁₆ClN₃O₂S: С, 61,54; Н, 3,93; N, 10,25. Знайдено: С, 61,55; Н, 3,88; N, 10,30.

2-[[5-(4-Хлорофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]-5-(3-метилбензил)-тіазолідин-4-он (7f). Вихід 77 %, т. топл. 179 °С. ¹H NMR: δ = 11,96 (с, 1H, NH), 8,22 (с, 1H, CH=), 7,76 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄Cl), 7,52 (д, J = 8,6 Гц, 2H, C₆H₄Cl), 7,21 (т, J = 7,5 Гц, 1H, C₆H₄CH₃), 7,17 (д, J = 3,6 Гц, 1H, фуран), 7,13 – 7,03 (м, 4H, C₆H₄CH₃ + фуран), 4,62 (дд, J = 9,7, 4,1 Гц, 1H, CH), 3,38 (дд, J = 14,2, 4,1 Гц, 1H, CH₂), 2,98 (дд, J = 14,2, 9,8 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₂H₁₈ClN₃O₂S: С, 62,33; Н, 4,28; N, 9,91. Знайдено: С, 62,21; Н, 4,24; N, 10,00.

5-(4-Бромобензил)-2-[[5-(4-хлорофеніл)-фуран-2-ілметилен]-гідразоно]-тіазолідин-4-он (7g). Вихід 84 %, т. топл. 201 °С. ¹H NMR δ = 12,02 (с, 1H, NH), 8,21 (с, 1H, CH=), 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 2H, C₆H₄Br), 7,57 – 7,49 (м, 4H, C₆H₄Cl), 7,25 (д, J = 7,9 Гц, 2H, C₆H₄Br), 7,19 (д, J = 3,2 Гц, 1H, фуран), 7,07 (д, J = 3,2 Гц, 1H, фуран), 4,66 (дд, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H, CH), 3,34 (дд, J = 13,9, 5,1 Гц, 1H, CH₂), 3,07 (дд, J = 13,9, 9,0 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₁H₁₅BrClN₃O₂S: С, 51,60; Н, 3,09; N, 8,60. Знайдено: С, 51,43; Н, 3,11; N, 8,55.

2-*[5-(4-Хлорофеніл)-фуран-2-ілметиле]-гідразоно*-5-(4-метоксибензил)-*тіазолідин-4-он (7h)*. Вихід 87 %, т. топл. 210 – 211 °С. ¹H NMR δ = 11,89 (с, 1H, NH), 8,21 (с, 1H, CH=), 7,77 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H, C₆H₄Cl), 7,53 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H, C₆H₄Cl), 7,20 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H, C₆H₄OCH₃), 7,17 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H, фуран), 7,06 (д, *J* = 3,6 Гц, 1H, фуран), 6,88 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H, C₆H₄OCH₃), 4,59 (дд, *J* = 9,0, 4,1 Гц, 1H, CH), 3,31 (дд, *J* = 14,4, 3,7 Гц, 1H, CH₂), 3,00 (дд, *J* = 14,1, 9,2 Гц, 1H, CH₂). Обчислено, %: C₂₂H₁₈ClN₃O₃S: С, 60,07; Н, 4,12; N, 9,55. Знайдено: С, 60,10; Н, 4,17; N, 9,49.

Роботу виконано за підтримки Національного фонду досліджень України (проект № 2020.01/0166).

1. Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. Вінниця: Нова книга, 2004. 106 с.
2. Tomasić T., Masic L. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery // *Current Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 16. P. 1596–1629. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986709788186200>
3. Kaminsky D., Kryshchyshyn A., Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery // *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017, Vol. 12. P. 1233–1252. DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>.
4. Kaminsky D., Kryshchyshyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 140. P. 542–594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
5. Omelchuk O. A., Tikhomirov A. S., Shchekotikhin A. E. Annulation of furan rings to arenes // *Russ Chem Rev*. 2016. Vol. 85. P. 817–835. DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4613>.
6. Lukevits É., Demicheva L. Biological activity of furan derivatives (review) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1993, Vol. 29, P. 243–267. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00531499>
7. Chandrashekarachar D., Kesagudu K. Importance of furan based compounds and their biomedical applications: an overview // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. P. 7541–7548.
8. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications*. – 4th ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2001. P. 2488.
9. Компендиум 2005 – лекарственные препараты Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. К: Морион, 2005. 1920 с.
10. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia* / Marshall Sittig. – 2nd ed. New Jersey: Noyes Publications; Park Ridge, 1988. 1634 p.
11. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines // *Journal of the National Cancer Institute*. 1991. Vol. 83. P. 757–766. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
12. Boyd M. R., Paull K. D. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34. P. 91–109. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
13. Boyd M. R., Teicher B. A. In: *Cancer Drug Discovery and Development* // Humana Press. 1997. Vol. 2. P. 23–43.

14. *Shoemaker R. H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Reviews Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 813–823. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1951>

SYNTHESIS AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF 2-[(5-ARYLFURAN-2-YLMETHYLENE)-HYDRAZONE]-THIAZOLIDINE-4-ONE

Yu. Horak¹, V. Horishny², T. Chaban², V. Matychuk¹

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine;
e-mail: vasyk.matychuk@lnu.edu.ua*

²*Danylo Halysky Lviv National Medical University,
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine*

The thiazolidin-4-ones are an important class of attractive compounds. They exhibit a wide range of pharmacological activity. 4-Thiazolidone motif is considered as privileged scaffolds in medicinal chemistry and are currently the subject of extensive research. No less interesting is the search for novel biologically active compounds among the derivatives of furane. It is widely found in diverse pharmacologically active substances and naturally-occurring compounds. Among furane derivatives arylfuranes play also an important role in drug design and discovery. The objective of the present work was to synthesize a series of novel 2-[(5-aryl-2-ylmethylene)-hydrazono]-thiazolidine-4-ones.

The corresponding thiosemicarbazones were synthesized by the interaction of 5-aryl-2-furaldehydes with thiosemicarbazide. It was shown that they cyclocondensate with chloroacetic acid and ethyl 3-aryl-2-bromopropanate to form 2-[(5-aryl-2-ylmethylene)-hydrazono]-thiazolidin-4-ones. The structures of the obtained compounds were confirmed by ¹H spectroscopy and elemental analysis. All these new compounds gave spectroscopic data in accordance with the proposed structures.

Synthesized derivatives **6a-b** and **7a-h** were selected by National Cancer Institute (NCI, Bethesda USA) Developmental Therapeutic Program (DTP) and evaluated for anticancer activity at the concentration of 10⁻⁵ M toward a panel of approximately sixty cancer cell lines (<http://dtp.nci.nih.gov>). The human tumor cell lines were derived from nine different cancer types: leukemia (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), melanoma (LOXIMVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), lung (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCIH522), colon (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), central nervous system (SF268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), ovarian (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), renal (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), prostate (PC-3, Du-145) and breast cancers (MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D). The results for each tested compound were reported as the growth percentage of the treated cells when compared to that of the untreated control cells.

The test compounds show moderate antitumor activity. The UO-31 renal cancer line was sensitive to 2-[(5-(4-chlorophenyl)-furan-2-ylmethylene)-hydrazono]-5-(4-methoxybenzyl)-thiazolidin-4-one. Moderate HOP-92 activity in non-small cell lung cancer was also observed for most compounds.

Keywords: organic synthesis, cyclocondensation, thiosemicarbazide, thiazolidin-4-one, furan.

Стаття надійшла до редколегії 1.11.2020

Прийнята до друку 18.05.2021