

## СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ІЗ 2-ОКСОІНДОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

©С. В. Хирков, Д. Я. Гаврилюк, Х. Б. Гриневич, В. В. Огурцов, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме:** Здійснено синтез похідних 4-тіазолідинону з 2-оксоіндоліновим фрагментом в 5 положенні для біологічного скринінгу на антиоксидантну активність. На основі реакцій N-алкілювання, конденсації Кньюенагеля та [2+3]-циклоконденсації запропоновано три методи поєднання тіазолідинового та індолінового фрагментів. Скринінг антиоксидантної активності та аналіз кореляції «структура – дія» дозволив ідентифікувати дві високоактивні сполуки, котрі можна трактувати як «структури-хіти» для спрямованого пошуку антиоксидантних агентів.

**Ключові слова:** синтез, 4-тіазолідинони, ізатин, реакція Кньюенагеля, [2+3]-циклоконденсація, антиоксидантна активність.

**Вступ.** Широкий спектр біологічної активності похідних 4-тіазолідинону [1] та ізатину [2] спонукає до пошуку нових «лікоподібних» молекул серед зазначених гетероциклів. Наші попередні дослідження показали, що поєднання тіазолідинового фрагмента з іншими гетероциклами, зокрема 2-оксоіндоліновим, в одній молекулі дозволяє досягти суттєвого рівня протипухлинної, противірусної та антитрипаносомної активностей [3–7]. Аналіз літературних джерел свідчить про перспективу вивчення антиоксидантної активності нових похідних з тіазолідиновим та індоліновим фрагментами [8–12]. Продовжуючи розвиток тематики неконденсованих ізатинзаміщених тіазолідинонів як біологічно активних сполук, ми одержали ряд нових 4-тіазолідинонів із 2-оксоіндоліновим фрагментом в 5 положенні базового гетероциклу та вивчили їх антиоксидантну активність, результати якої наведено в даній статті.

**Методи дослідження.** Спектри ПМР вимірювали на приладі “Varian VXR-400”, розчинник DMSO-D<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахованим (±0,3%). 1,3-Дигідроіндол-2-он [14], 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіди синтезовані за відомими методиками [13]. Загальний метод синтезу та фізико-хімічні властивості ключових сполук з групи N-заміщених ізатинів **1.1-1.7** та ізатиніліден-4-тіазолідинонів **2.1-2.4** описані нами раніше [3], решта сполук одержано вперше.

**Вивчення антиоксидантної активності сполук.** Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20 μмоль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 μмоль/л). Суміш інтенсивно перемішували і залишали на 2 год. Після цього

розчин вносили в кювету спектрофотометра “Specord M40” (l=10 мм, λ=517 нм) і визначали його оптичну густину. Радикал-поглинальну активність сполук обчислювали за формулою:

$$\text{РПА} = \frac{A_{\text{ДФПГ}} - A_s}{A_{\text{ДФПГ}}} \cdot 100\%,$$

де  $A_{\text{ДФПГ}}$  – оптична густина розчину вільного радикала ДФПГ (135 μмоль/л),  $A_s$  – оптична густина розчину ДФПГ із тестованою речовиною. Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА= 21,5 %). Вимірювання проводили тричі з незалежними аліквотами. Відносна похибка не перевищувала 7 %.

**Результати й обговорення.** На основі похідних ізатину в реакції N-алкілювання з 2-хлоро-N-арил(гетерил)ацетамідами одержано відповідні 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил(гетерил)ацетаміди **1.1-1.7**. Синтез цільових неконденсованих гетероциклічних систем здійснено шляхом взаємодії 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил(гетерил)ацетамідів **1.1, 1.3, 1.4** та 2,4-тіазолідиндіону, 2-тіоксо-4-тіазолідинону чи псевдотіогідантоїну в умовах реакції Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

Для синтезу 3N-заміщених похідних 4-тіазолідинону з 2,3-дигідроіндоліновим фрагментом використано несиметричні дизаміщені тіосечовини в умовах одnoreакторної (“one-pot”) реакції з монохлорооцтовою кислотою та похідними ізатину згідно зі схемою 2.

Ми реалізували ще один напрямок одержання нових 5-індолінзаміщених 4-тіазолідинонів, який полягав у взаємодії 2,4-тіазолідиндіонвмісних оксибензальдегідів [13] та 1,3-дигідроіндол-2-

Схема 1.

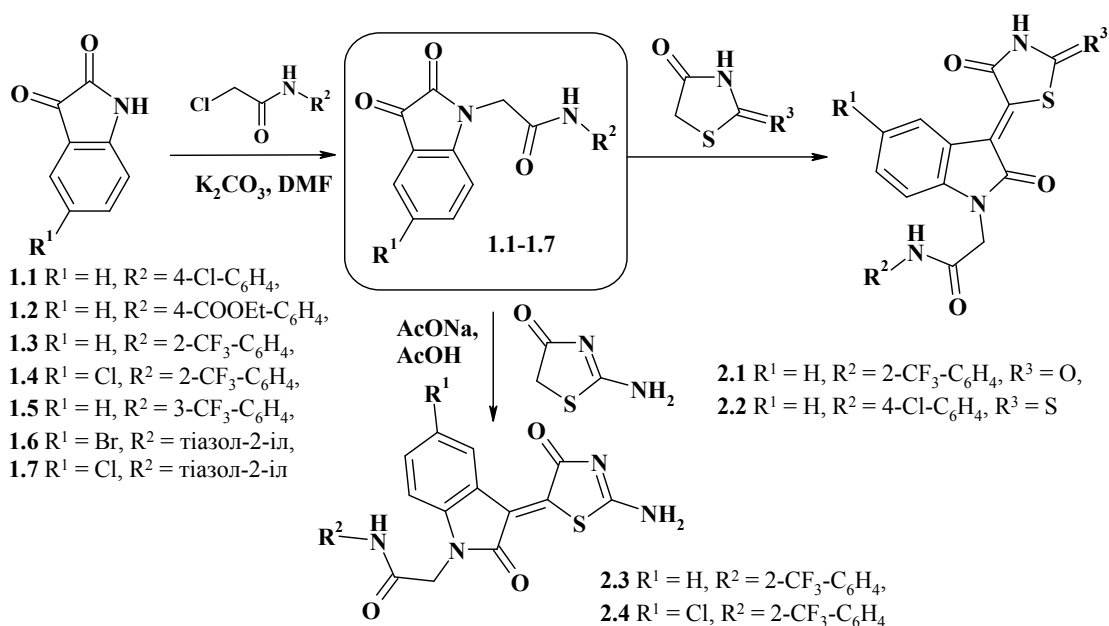


Схема 2.

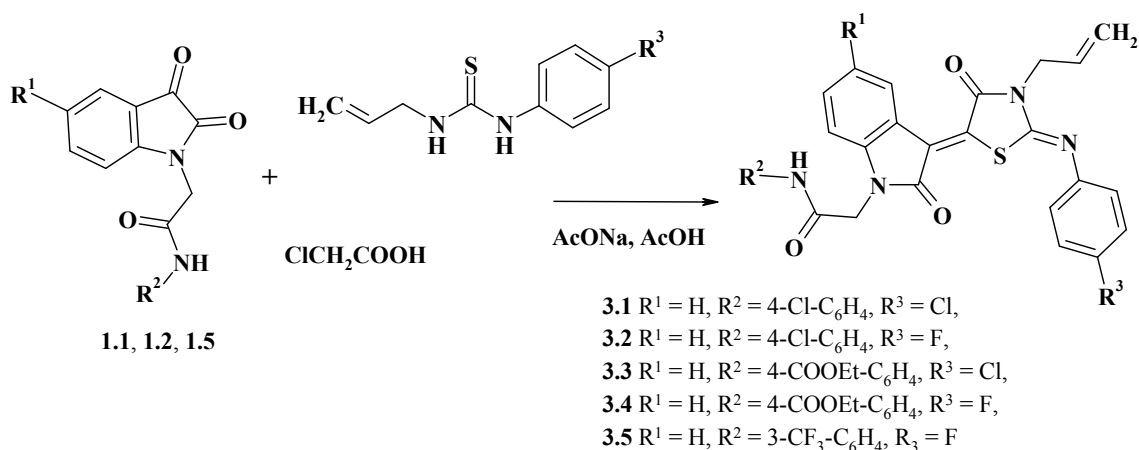
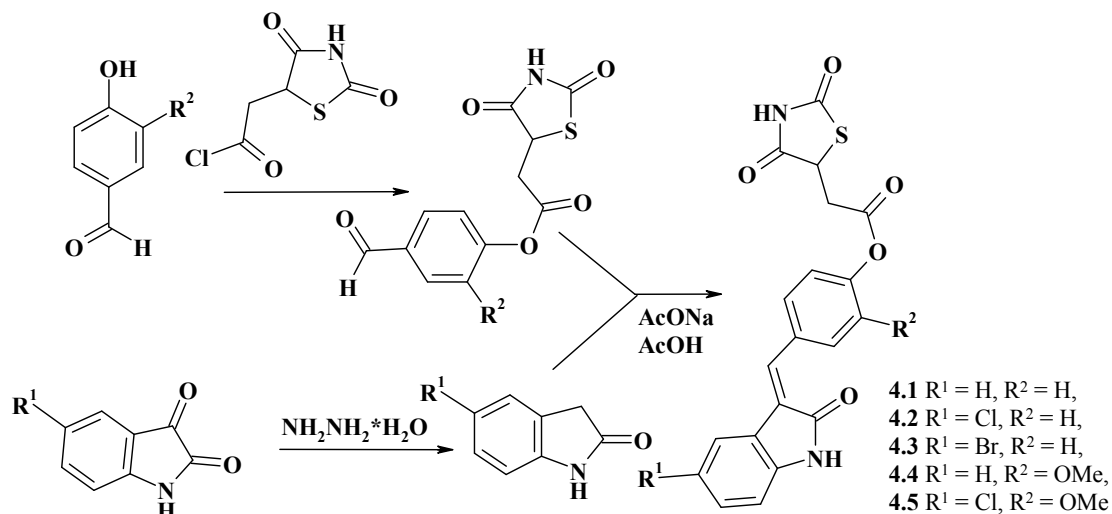


Схема 3.



онів, одержаних за відомими методиками [14]. Синтез цільових сполук здійснено в умовах реакції Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію).

Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведено в експериментальній частині. У спектрах ПМР синтезованих сполук 4.1-4.5 спостерігаємо суб-спектр фрагмента  $\text{CH}_2\text{CH}$ , протони якого резонують як мультиплет при 3.27-3.47 м.ч. та широкий синглет чи дублет дублетів (4.4) в ділянці 4.87-4.90 м.ч. Протони метиленової групи  $\text{CH}_2\text{CO}$  сполук 3.1-3.5 проявляються у вигляді синглету при 4.55-4.68 м.ч. або накладаються із сигналами алільного залишку. Зазначимо, що сигнал протону в 4-му положенні ізатинового фрагмента сполук 3.1-3.5 суттєво зміщений в ділянку слабого магнітного поля і резонує в ділянці 8.86-8.93 м.ч. Така спектральна картина свідчить про утворення Z-ізомеру (рис. 1) і узгоджується з результатами рентгено-структурного аналізу структурно близьких систем [15].

Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала [16, 17], в

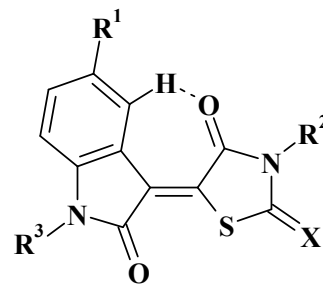


Рис. 1. Обґрунтування регіоселективності процесу конденсації 2-оксоніндолінового та тiazолідинового фрагментів.

якості якого використовували стабільний радикал 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (ДФПГ). Етанольний розчин ДФПГ характеризується максимумом поглинання при 517 нм, а в присутності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з оптичною густиною розчину самого радикала дає можливість визначити радикал-поглинаючу активність (РПА) сполуки (табл. 1).

Таблиця 1. Антиоксидантна активність синтезованих сполук

Сполука	РПА, %	Сполука	РПА, %	Сполука	РПА, %
1.1	5,4	2.2	5,4	3.4	5,4
1.2	15,9	2.3	25,7	3.5	5,4
1.6	6,1	2.4	1,4	4.4	9,5
1.7	5,4	3.1	7,1	4.5	6,0
2.1	4,4	3.3	26,4		

Результати скринінгу антиоксидантної активності показали, що здатність синтезованих сполук до зв'язування вільного радикала ДФПГ суттєво збільшується при наявності первинної аміногрупи, метокси-групи або групи –  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ , а присутність галогену зв'язаного з арильним радикалом призводить до значного зменшення антиоксидантної активності.

#### Експериментальна хімічна частина

**Загальна методика синтезу 2-{3-[3-аліл-2-ариліміно]-4-оксотіазолідин-5-іліден]-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл}-N-арилацетамідів (3.1-3.5).** Суміш 0,005 моль 1-аліл-3-арилтіосечовини, 0,005 моль монохлороцтової кислоти, 0,0055 моль відповідного ізатину та 0,01 моль ацетату натрію в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:1).

**Сполука 3.1.** Вихід 68 %, Тпл. 284–286 °С. Знайдено, %: S – 5.69, N – 9.94.  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ .

Вирахувано, % S – 5.83, N – 9.78. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4.56-4.74м (4H,  $\text{COCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.25-5.33дд (2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.98-6.05м (1H, CH), 7.07д (1H, ізатин, J = 8.1 Гц), 7.12-7.18м (2H, аром.), 7.35-7.39м (3H, аром.), 7.47д (2H, аром., J = 8.1 Гц), 7.57-7.64м (3H, аром.), 8.93д (1H, ізатин, J = 7.7 Гц), 10.39с (1H, NH).

**Сполука 3.2.** Вихід 72 %, Тпл. 292–294 °С. Знайдено, %: S – 5.86, N – 10.24.  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вирахувано, % S – 5.93, N – 10.12. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4.57-4.59м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.68с (2H,  $\text{COCH}_2$ ), 5.23-5.32м (2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.93-6.07м (1H, CH), 7.08-7.09м (1H, ізатин), 7.14-7.16м (2H, аром.), 7.24-7.30м (1H, аром.), 7.36-7.46м (3H, аром.), 7.57-7.63м (3H, аром.), 7.77шс (1H, аром.) 8.93д (1H, ізатин, J = 7.2 Гц), 10.52с (1H, NH).

**Сполука 3.3.** Вихід 65 %, Тпл. 232–234 °С. Знайдено, %: S – 5.33, N – 9.32.  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вирахувано, % S – 5.48, N – 9.22. ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.31т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.28кв (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.63-4.79м (4H,  $\text{COCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5.01-5.19м (2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.87-5.96м (1H, CH), 7.05-7.18м (3H, аром.), 7.43-7.54м (2H, аром.), 7.62-7.77м (4H, аром.), 7.93д (2H,

аром., J = 8.5 Гц), 8.86д (1H, ізатин, J = 7.8 Гц), 10.79с (1H, NH).

**Сполука 3.4.** Вихід 60 %, Тпл. 230–232 °С. Знайдено, %: S – 5.48, N – 9.58. C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вирахувано, % S – 5.62, N – 9.70.

**Сполука 3.5.** Вихід 60 %, Тпл. 302–303 °С. Знайдено, %: S – 5.52, N – 9.65. C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, % S – 5.65, N – 9.82. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 4.55шс (2H, COCH<sub>2</sub>), 4.67шс (2H, NCH<sub>2</sub>), 5.21–5.32м (2H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.92–5.98м (1H, CH), 7.05–7.18м (3H, аром.), 7.25т (1H, аром.), 7.42–7.49м (5H, аром.), 7.67–7.73м (2H, аром.), 8.91д (1H, ізатин, J = 7.5 Гц), 10.08с (1H, NH).

**Загальна методика синтезу 4-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-арил-(2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетатів (4.1-4.2).** Суміш 0,005 моль 1,3-дигідроіндол-2-ону, 0,0055 моль відповідного 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіду та 0,005 моль ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти кип'ятять протягом 3 год у круглодонній колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (1:1).

**Сполука 4.1.** Вихід 78 %, Тпл. 230–232 °С. Знайдено, %: S – 8.13, N – 7.10. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вирахувано, % S – 8.35, N – 7.28. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3.38–3.47м (2H, CH<sub>2</sub>CH), 4.88шс (1H, CH<sub>2</sub>CH), 6.89–6.93м (3H, аром.), 7.22–7.32м (2H, індол.), 7.55с (1H, =CH), 7.63–7.81м (3H, аром.), 10.66с (1H, NH, індол.), 12.20с (1H, NH, тіаз.).

**Сполука 4.2.** Вихід 80 %, Тпл. 256–258 °С. Знайдено, %: S – 7.48, N – 6.53. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вирахувано, % S – 7.25, N – 6.68. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3.36–3.46м (2H, CH<sub>2</sub>CH), 4.86шс (1H, CH<sub>2</sub>CH), 6.87–6.93м (3H, аром.), 7.22–7.32м (2H, індол.), 7.55с (1H, =CH), 7.63–7.80м (2H, аром.), 10.55с (1H, NH, індол.), (1H, NH, тіаз. – дейтерообмін з розчинником).

**Сполука 4.3.** Вихід 65 %, Тпл. 192–194 °С. Знайдено, %: S – 6.77, N – 5.92. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вирахувано, % S – 6.89, N – 5.68. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.:

3.36–3.45м (2H, CH<sub>2</sub>CH), 4.70шс (1H, CH<sub>2</sub>CH), 6.79–6.89м (2H, аром.), 7.25–7.31м (3H, аром.), 7.52–7.81м (3H, аром., =CH), 10.62с (1H, NH, індол.), 12.03с (1H, NH, тіаз.).

**Сполука 4.4.** Вихід 70 %, Тпл. 206–208 °С. Знайдено, %: S – 7.55, N – 6.60. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S. Вирахувано, % S – 7.38, N – 6.42. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3.27–3.45м (2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.85с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.70дд (1H, CH<sub>2</sub>CH, J = 8.1, 3.8 Гц), 6.79–6.85м (2H, аром.), 7.12–7.17м (2H, аром.), 7.29д (1H, індол., J = 7.8 Гц), 7.37с (1H, =CH), 7.56–7.60м (2H, аром.), 10.42с (1H, NH, індол.), 12.01с (1H, NH, тіаз.).

**Сполука 4.5.** Вихід 70 %, Тпл. 212–214 °С. Знайдено, %: S – 6.99, N – 6.10. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S. Вирахувано, % S – 7.21, N – 5.95. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 3.38–3.45м (2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.83с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.87–4.90м (1H, CH<sub>2</sub>CH), 6.90д (1H, аром.), 7.24–7.39м (2H, аром.), 7.52–7.62м (2H, аром.), 7.71с (1H, =CH), 7.86с (1H, аром.), 10.80с (1H, NH, індол.), 12.17с (1H, NH, тіаз.).

**Висновки.** 1. Здійснено синтез 2-(2,3-діксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-N-арил(гетерил)ацетамідів та 2-[2-оксо-3-(4-оксотіазолідин-5-іліден)-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-арил(гетерил)ацетамідів для біологічного скринінгу на антиоксидантну активність.

2. Запропоновано метод синтезу 2-{3-[3-аліл-2-ариліміно)-4-оксотіазолідин-5-іліден]-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл}-N-арилацетамідів, який ґрунтується на [2+3]-циклоконденсації дизаміцених тіосечовин з монохлороцтовою кислотою та N-заміщеними ізатинами.

3. Вперше здійснено синтез 4-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліденметил)-арил-(2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетатів шляхом взаємодії 1,3-дигідроіндол-2-онів та тіазолідинвісних оксибензальдегідів в умовах реакції Кньовенагеля.

4. Скринінг антиоксидантної активності та аналіз кореляції “структура – дія” дозволив ідентифікувати **2.2** та **2.3** як “структури-хіт” для спрямованого пошуку потенційних антиоксидантних агентів.

## Література

1. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106с.
2. Biological activities of isatin and its derivatives / S. N. Pandeya, S. Smitha, M. K. Jyoti [et al.]. // Acta Pharm. – 2005. –Vol. 55. – P. 27–46.
3. Синтез і протипухлинна активність неконденсованих систем з 2-оксоіндолиним та 4-тіазолідиноновим фрагментами в молекулах / С. В. Хирков, Д. Я. Гаврилюк, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. –2012. –№ 2(9). –С.74–78.

4. S. V. Harkov, D. Ya. Havrylyuk, N. I. Zelisko// Матеріали 1-ї загальноуніверситетської науково-практичної конференції молодих вчених «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини». Львів, 4-8 квітня 2011 р. –С. 133-134.
5. Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of 4-thiazolidinones Containing Benzothiazole Moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // Eur. J. Med. Chem. –2010. –Vol. 45. – P. 5012-5021.
6. Синтез та вивчення протівірусної активності тіазолонів з піразоліновим фрагментом у молекулах / Д. Я. Гаврилюк, Б. С. Зіменковський, О. М. Василенко [та

ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії – 2009. – Т. 7, – № 1(25). – С. 57–61.

7. Антипротозойна активність неконденсованих систем з тiazолідиновим та піразоліновим фрагментами у молекулах / Д. Я. Гаврилюк, Б. С. Зіменковський, Н. І. Зеліско [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010. – № 3–4. – С. 62–67.

8. Trotsko N. Synthesis of amides of 5-arylidene-2,4-dioxothiazolidine-3-acetic acid with 1,2,4-triazole system / N. Trotsko, M. Dobosz, V. Lukianchuk // Acta Poloniae Pharmaceutica. – Drug Research. – 2006. – Vol. 63(1). – P. 47–52.

9. Evaluation of the antioxidant effects of some flavonylthiazolidinediones by determining their effects on lipid peroxidation, superoxide anion formation, and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl stable free radical / M. Tuncbilek, B. K. Eke, G. Ayhan-Kilcigil [et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 27(6). – P. 912–915.

10. Design, synthesis and evaluation of carbazole derivatives as PPAR $\delta$ /r dual agonists and antioxidants / R. Kumar, U. Ramachandran, K. Srinivasan [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – P. 4279–4290.

11. Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents / O. Guzel, N. Karali, N. Ozsoy [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010.

– Vol. 45. – P. 1068–1077.

12. Biradar J.S. Synthesis, antioxidant and DNA cleavage activities of novel indole derivatives / J. S. Biradar, B. S. Sasidhar, R. Parveen // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 4074–4078.

13. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензозол-2-тіоацетатних кислот / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2006. – № 2. – С. 53–58.

14. Synthesis, structure – activity relationship and crystallographic studies of 3-substituted indolin-2-one RET inhibitors / L. Mologni, R. Rostagno, S. Brussolo [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – P. 1482–1496.

15. Synthesis of new 4-thiazolidinone, pyrazoline, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 8630–8641.

16. Blois M.S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical / M. S. Blois // Nature. – 1958. – Vol. 181. – P. 1199–1200.

17. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / P. Molyneux // J. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 26. – P. 211–219.

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 4-ТИАЗОЛИДИНОВ С 2-ОКСИИНДОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В МОЛЕКУЛАХ

С. В. Хырков, Д. Я. Гаврилюк, Х. Б. Гриневич, В. В. Огурцов, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

**Резюме:** синтезировано производные 4-тиазолидинона с 2-оксииндолиновым фрагментом в 5 положении для биологического скрининга на антиоксидантную активность. На основе реакций N-алкилирования, конденсации Кнёвенагеля и [2+3]-циклоконденсации предложено три метода конъюгации тиазолидинового и индолинового фрагментов. Скрининг антиоксидантной активности и анализ корреляции «структура – действие» позволил идентифицировать два высокоактивных соединения, которые можно трактовать как «структуры-хиты» для направленного поиска антиоксидантных агентов.

**Ключевые слова:** синтез, 4-тиазолидиноны, изатин, реакция Кнёвенагеля, [2+3]-циклоконденсация, антиоксидантная активность.

## SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 4-THIAZOLIDINONES WITH 2-OXOINDOLINE FRAGMENT IN MOLECULES

S. V. Khyrkov, D. Ya. Havrylyuk, H. B. Hrynevych, V. V. Ohurtsov, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

**Summary:** the synthesis of 4-thiazolidinone derivatives with 2-oxoindoline fragment was carried out aiming the biological screening of antioxidant activity. Three methods of thiazolidinone and indoline fragments conjugation were proposed based on N-alkylation reaction, Knoevenagel condensation procedure and [2+3]-cyclocondensation. Screening of antioxidant activity and SAR-analysis allowed us to identify two highly active hybrids as hit-compounds for further investigation of antioxidant agents.

**Key words:** synthesis, 4-thiazolidinones, isatin, Knoevenagel condensation reaction, [2+3]-cyclocondensation, antioxidant activity.