

Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, С.В. Хирков, О.М. Роман, Р.Б. Лесик

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ З 2-ОКСОІНДОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

e-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

Резюме: Синтез та вивчення біологічної активності неконденсованих систем з тіазолідиновим та індоліновим фрагментами є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної медичної хімії. Особливостям хімії 4-тіазолідонів та ізатинів присвячено ряд оглядів, в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів та проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Метою даного огляду є спроба узагальнення даних про синтез і біологічну активність гетероциклічних систем з тіазолідиновим та 2-оксоіндоліновим фрагментами в молекулах як перспективних об'єктів сучасної фармацевтичної та медичної хімії.

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідинони, індоліни, біологічна активність.

Вступ. Поєднання тіазолідинового каркасу з іншими гетероциклічними фрагментами є оправданим підходом до створення «лікоподібних» молекул, адже дозволяє досягати нового фармакологічного профілю, потенціювання дії чи зниження токсичності¹. Наші систематичні дослідження гетероциклічних похідних тіазолідину дозволили ідентифікувати серію високоактивних сполук з протираковою активністю⁴⁴, в тому числі 2-оксоіндолін- чи ізатинілідензаміщені 4-тіазолідинони, що узгоджується з даними інших наукових колективів. Так, серед гетерилзаміщених тіазолідинонів ідентифіковані інгібітори некроптозу²⁵, фактору пухлинного некрозу TNF α ²¹, тирозинфосфатази немембранного протеїну SHP-2⁴⁵. У свою чергу протипухлинний ефект похідних ізатину пов'язують з афінитетом до відомих біомішеней, серед яких тирозинкіназа²⁰, циклінзалежна кіназа CDKs⁶, карбонангідраза CA¹³, тощо. Слід відзначити, що напрямки досліджень гетероциклічних сполук з ізатиновим фрагментом не обмежуються пошуком протипухлинних агентів. Поєднання індолінового та споріднених гетероциклів дозволили ідентифікувати сполуки-лідери з антиконвульсантною, противірусною, антимікробною, інсектицидною діями^{9,23}, тощо.

Особливостям хімії 4-тіазолідинонів та 2-оксоіндолінів присвячено ряд фундаментальних оглядів^{1,9,11,12,23,24,44}, в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів та проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Проте, тематика по-

єднання індолінового та 4-тіазолідинового фрагментів в контексті «гібрид-фармакофорного підходу» для пошуку нових біологічно активних сполук залишається практично не висвітленою.

Метою дослідження (огляду) є спроба узагальнення даних про синтез і біологічну активність гетероциклічних систем з тіазолідиновим та 2-оксоіндоліновим фрагментами в молекулах як перспективних об'єктів сучасної фармацевтичної хімії.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження були наукові дані щодо методів синтезу та вивчення біологічної активності гетероциклічних систем з тіазолідиновим та 2-оксоіндоліновим фрагментами в молекулах. У роботі використано бібліографічний, аналітичний, структуро-логічний, системний методи аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення.

Синтез та перетворення 4-тіазолідинонів з індоліновим фрагментом у положенні 2.

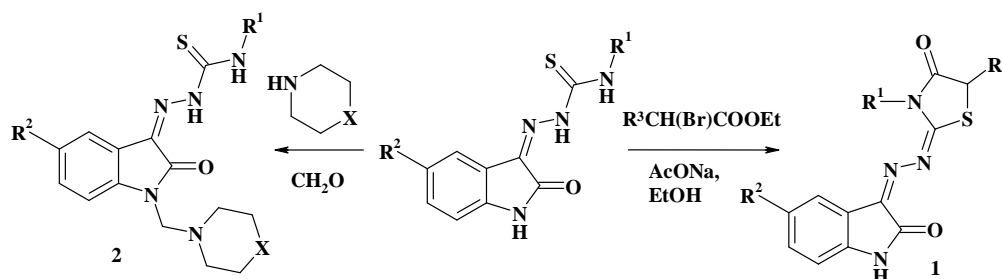
Синтез 2-ізатинілідензаміщених похідних 4-тіазолідинону **1** реалізовано шляхом взаємодії відповідних тіосемікарбазонів та естрів α -бромокарбонових кислот в умовах реакції [2+3]-циклоконденсації, що є добре відомим підходом до конструювання 2-іміно-4-тіазолідинового фрагменту.

Вихідні ізатинілідентіосемікарбазони, крім того, модифіковано в реакції Манніха з циклічними амінами (морфолін, піперидин) та розчином формальдегіду, що дозволило син-

тезувати ряд *N*-заміщених ізатинів **2** для фармакологічного скринінгу на протитуберку-

льозну активність³⁴ (схема 1).

Схема 1.



Використання вищевказаного підходу дозволило синтезувати 2-оксоіндолін-тіазолідинонові системи з гідроксифенільним фрагментом у положенні 3 тіазолідинонового циклу **3** як потенційних інгібіторів TAK1 (*transforming growth factor- β -activating kinase 1*)¹⁸. Слід

відзначити, що саме тіазолідинвімісні системи проявили високу ефективність в субмікромолярних концентраціях (схема 2) і були значно активнішими у порівнянні з 3-ліден-2-оксоіндолінами **4**, **5** чи 3-піримідинзаміщеними індолінами **6** (схема 3).

Схема 2.

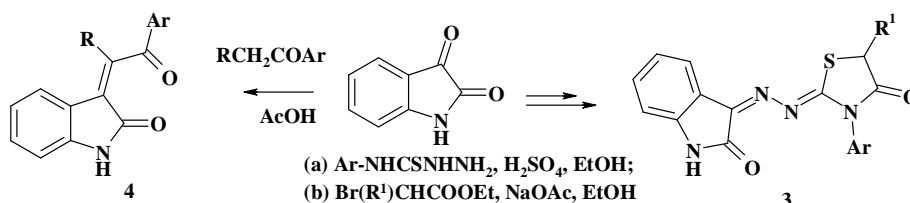
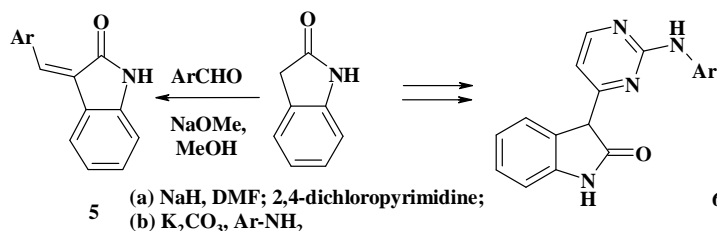


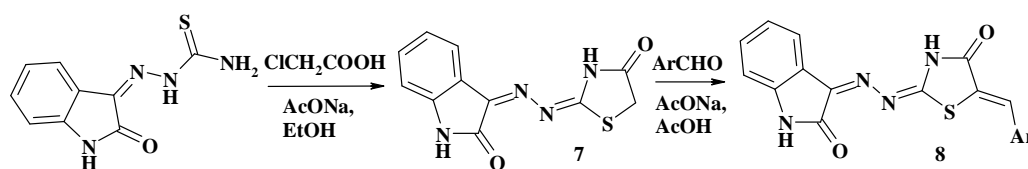
Схема 3.



У результаті реакції ізатин-3-тіосемікарбазону з монохлорооцтовою кислотою в середовищі етанолу *P.K. Ramshid* і співавтори одержали 2-(ізатин-3-азино)-4-тіазолідинон **7**. При взаємодії останнього з різними арома-

тичними альдегідами за реакцією *Кньювенгеля* синтезовано серію відповідних 5-арилідензаміщених 2-(ізатин-3-азино)-тіазолідинонів-4 **8**³² (схема 4):

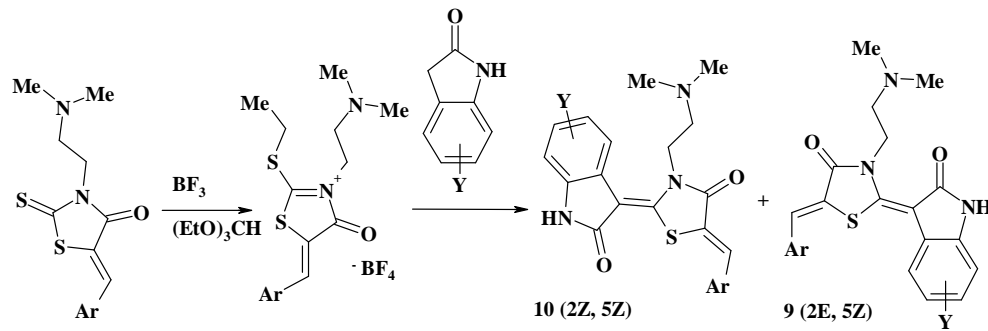
Схема 4.



Оригінальний метод синтезу 2-індолінзаміщених похідних 4-тіазолідинону запропоновано на основі 3-заміщених-5-ариліденроданінів¹³. Останні в умовах реакції *S*-алкілювання при дії трифториду бору та триетилортоформату в середовищі діетилового ефіру перетворено у відповідні тіазолідинонові со-

лі. Конденсацією зазначених солей з відповідними 2-оксоіндолінами одержано серію похідних **9**, **10**. На основі NOESY спектрів ЯМР встановлено кількісне співвідношення між (2*E*, 5*Z*) **9** та (2*Z*, 5*Z*) **10** ізомерами в суміші (схема 5).

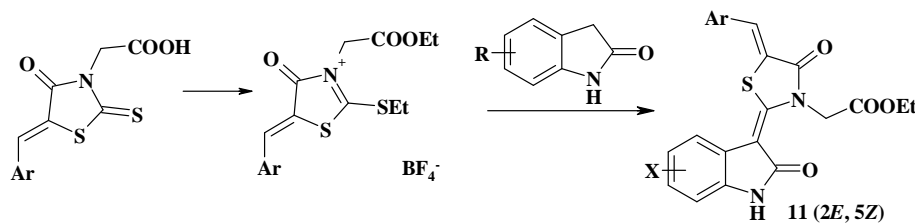
Схема 5.



Продовжуючи розвиток зазначеної тематики, здійснено синтез нових індолін-тіазолідинонів **11** на основі 5-ариліден-роданін-3-алканкарбонових кислот як вихідних реагентів²⁶. На основі аналізу спектрів ПМР автори

встановили, що в умовах проведення реакції можливе утворення тільки (2*E*, 5*Z*) ізомеру або суміші (2*E*, 5*Z*) та (2*Z*, 5*Z*) ізомерів зі значною перевагою першого (до 90%) (схема 6).

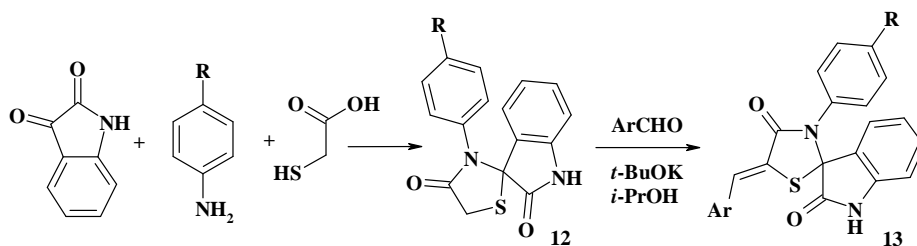
Схема 6.



Наступним напрямком синтезу 2-індолін-4-тіазолідинонів є одержання спіросистем. Так, тіазолідинон-спіроіндоліни **12** отримано одностадійною трикомпонентною реакцією (*one pot three-component reaction*) первинних ароматичних амінів, ізатину та меркаптооцтової

кислоти в середовищі бензолу (тривалість процесу 10 год.). Одержано серію 5-ариліден-похідних спіросистем **12** (середовище ізопропанолу, каталізатор *трет*-бутилат калію)⁵ (схема 7).

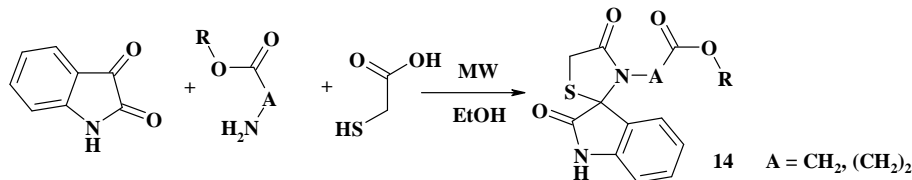
Схема 7.



Індолін-спіротіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти **14** здійснено в умовах наведеної вище трикомпонентної реакції при дії мікро-

хвильового випромінювання. Такий підхід дозволив значно скоротити час перебігу реакції до 30 хв⁵ (схема 8).

Схема 8.



В умовах мікрохвильового синтезу одержано групу спіро[3*H*-індол-3,2-тіазолідин]-2,4(1*H*)-діонів **15**, які модифіковано в реакції Манніха з морфоліном¹⁹ (схема 9).

Uday C. Mashelkar зі співавторами запропонували синтез ряду *N*-заміщених спіро[3*H*-

індол-3,2-тіазолідин]-2,4(1*H*)-діонів шляхом модифікації *NH*-групи індолінового фрагменту¹⁷. Так, взаємодією спіро[3*H*-індол-3,2-тіазолідин]-2,4(1*H*)-діонів з хлороацетонітрилом в присутності гідриду натрію одержано відповідні спірогетерилацетонітрили **17**, які у дві

стадії перетворені на відповідні спіро[індол-тіазолідин]-тіазольні системи **19** (схема 10).

Схема 9.

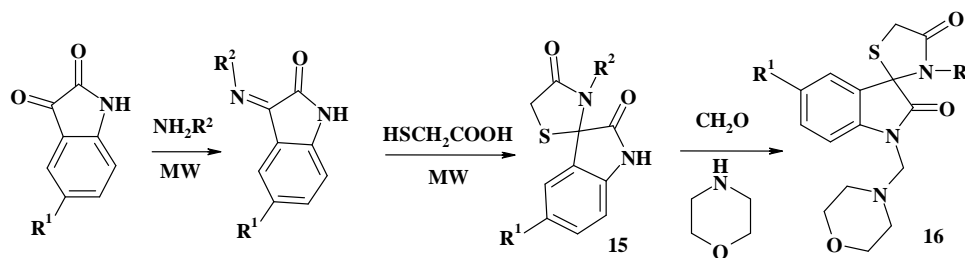
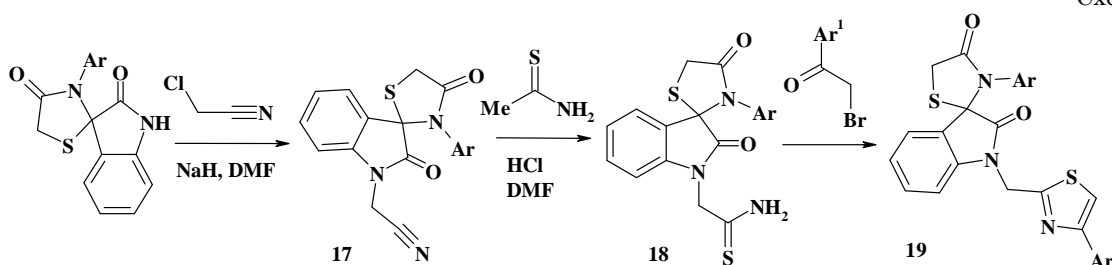


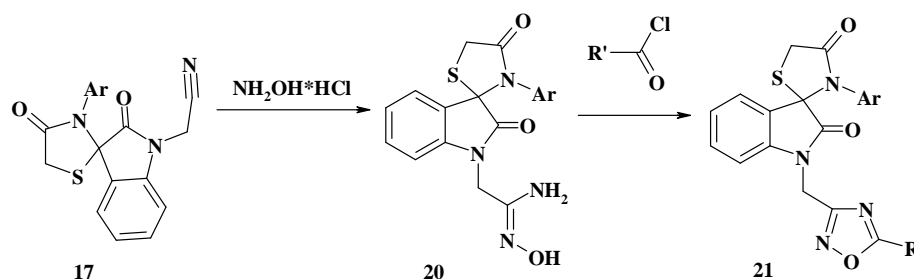
Схема 10.



При гідразінолізі **17** та наступному ацилюванні одержаних *N*-гідроксиацетамідинів **20**

синтезовано похідні з [1,2,4]-оксадіазольним фрагментом в молекулах **21**¹⁷ (схема 11).

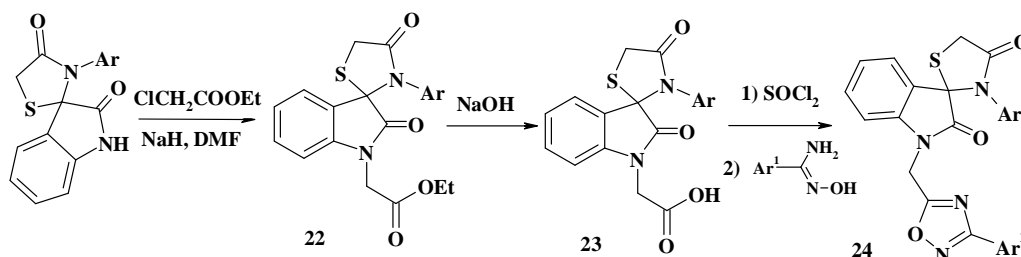
Схема 11.



Для синтезу ізомерних спіро[3*H*-індол-3,2-тіазолідин]-2,4(1*H*)-діонів з 3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-ілметильним фрагментом **24** запропоновано альтернативний метод, що включає реакції *N*-алкілювання етилхлоро-

ацетатом, лужного гідролізу утвореного естеру **22**, утворення хлорангідриду, який використано *in situ* у взаємодії з *N*-гідроксиариламідинами¹⁷ (схеми 12).

Схема 12.



При взаємодії ізатину з бензилгалогенідами одержано групу *N*-заміщених ізатинів **25**, які модифіковано в двостадійному синтезі індолін-2-он-3-спіротіазолідинонів **26**. Одержані спіросистеми¹⁶ при взаємодії з 5-ти кратним надлишком *m*-хлоропероксибензойної кислоти (mCPBA) утворюють сульфони **27**, а при використанні незначного надлишку окисника – сульфоксиди **28**, згідно схеми 13.

Наявність метиленактивної групи в 5 положенні тіазолідинового циклу тіазолідин-спіроіндолінів дозволила провести їх хімічну модифікацію з ароматичними альдегідами в умовах основного каталізу⁴³. Одержані 5-ариліденопохідні **29** використано в реакції гідразінолізу з одержанням конденсованої піразолін-тіазолідинової системи **30** (схема 14).

Схема 13.

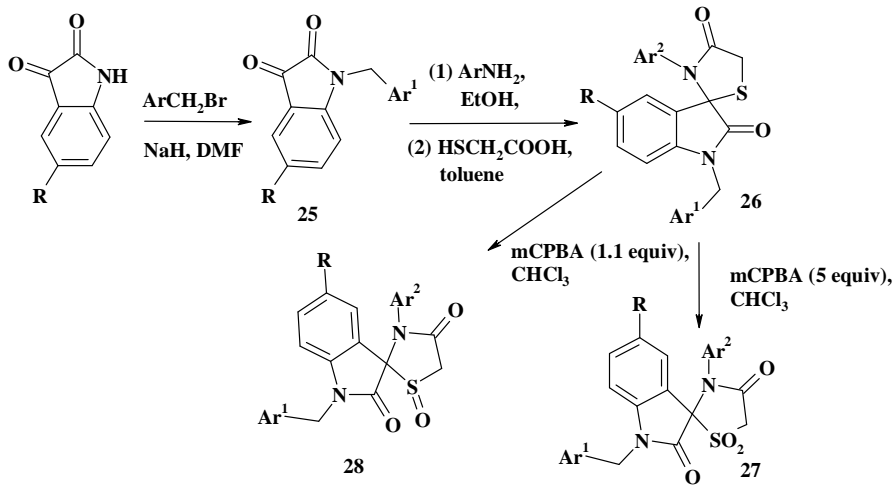
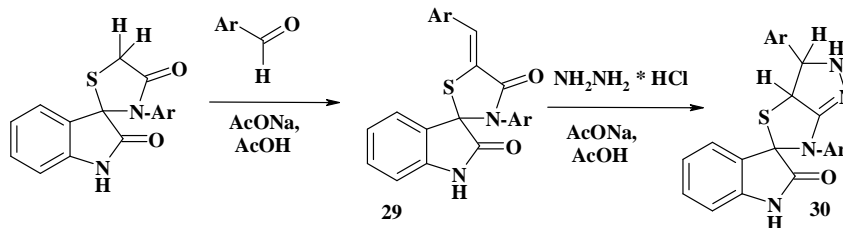


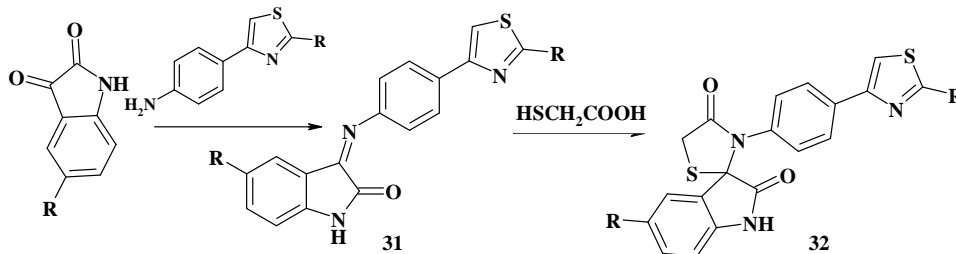
Схема 14.



На основі серії амінів в реакції з ізатином, одержано відповідні іміни **31**, що легко реагують з меркаптооцтовою кислотою в умовах реакції циклоконденсації. Такий підхід доз-

волив здійснити синтез тіазолідинон-спіроіндолінів з тіазольним фрагментом в боковому ланцюзі **32** для фармакологічного скринінгу на антимікробну активність³⁵ (схема 15).

Схема 15.



Розвиток даної тематики, зокрема синтез тіазолідинон-спіроіндолінів з гетероциклічними фрагментами успішно реалізовано шляхом синтезу симетричних біс-спіранових систем з індазольними фрагментами **33**⁴¹ (схема 16).

В аналогічних перетвореннях використано 4-аміноантипирин, який при взаємодії з біс-ізатином утворив відповідну тетрацикліну систему⁴², яка в подальшій гетероциклізації з меркаптооцтовою кислотою формує біс-тіазолідинон-спіроіндоліни **34**, згідно схеми 17.

Розроблено метод синтезу трициклічних спіранових систем **35** на основі трикомпонентної 1,3-дипольної циклізації (*three-component 1,3-dipolar cycloaddition reaction*) ізатиону, саркозину та 5-ариліден-4-тіазолідинонів⁷ (схема 18).

При використанні в аналогічних умовах 7-арилметиліден-3-арил-3,4-дигідро-2H-тіазоло [3,2-a][1,3,5]тріазин-6(7H)-онів одержано диспіро[оксоіндол-піролідін]-тіазоло[3,2-a][1,3,5]тріазини **36** із задовільними виходами. У результаті досліджень встановлено високу стереоселективність та регіоселективність реакції 1,3-дипольної циклізації³⁶ (схема 19).

Слід відзначити, що крім спіранових похідних тіазолідину з індоліновим фрагментом велику зацікавленість викликають інші спіроіндолінові системи. Зокрема, шляхом взаємодії 3-(диціанометилен)-2-індолону зі 4-заміщеними тіосемікарбазидами одержано групу індолін-спіротіадіазолів **37**, для яких вивчалась антидепресантна та антиконвульсанта активності⁴⁰ (схема 20).

Схема 16

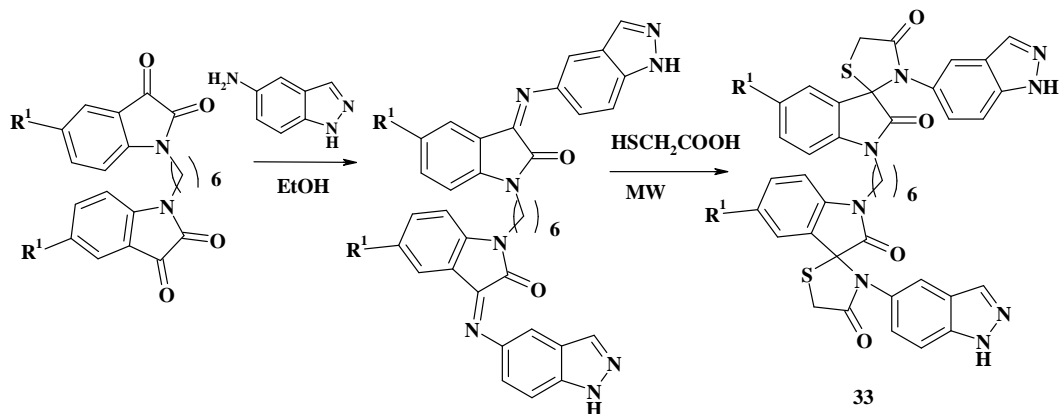


Схема 17.

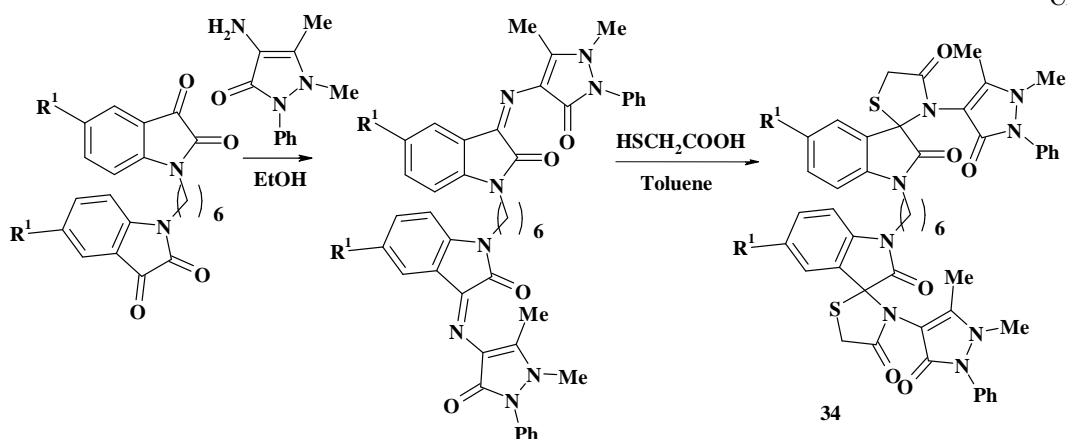


Схема 18.

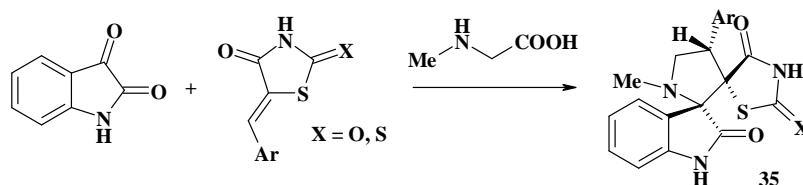
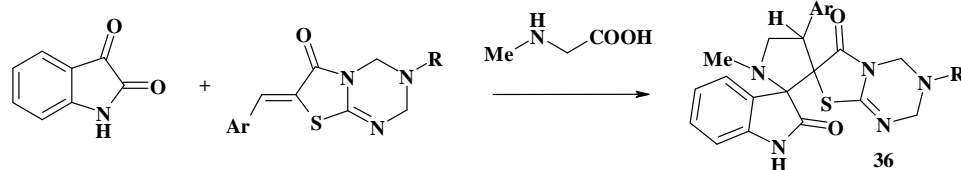


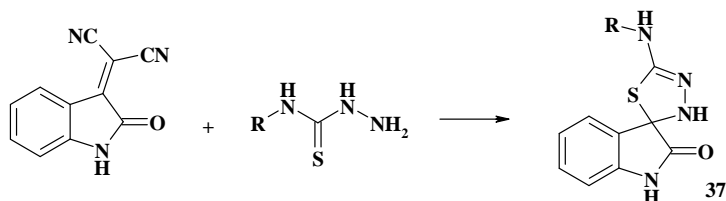
Схема 19.

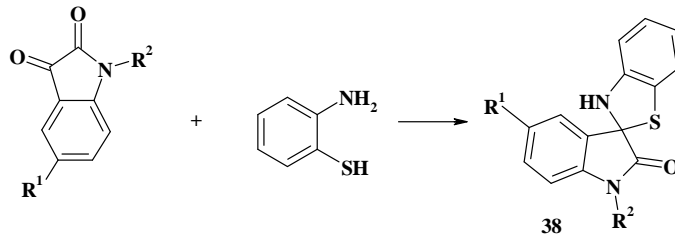


Індолін-спіробензотіазоли **38** синтезовано взаємодією ізатинів та 2-амінотіофену.

Цільові сполуки досліджувались на предмет антиоксидантної та протипухлинної активностей³⁸ (схема 21).

Схема 20.

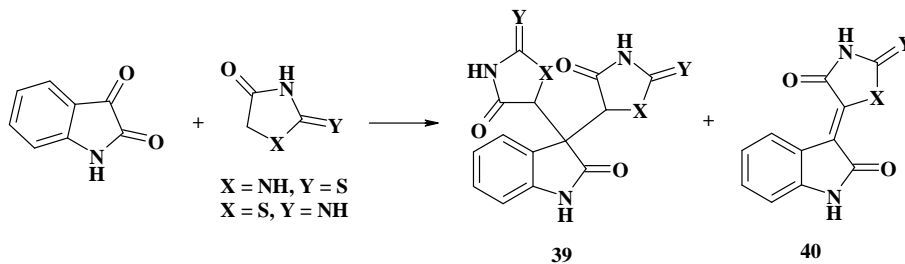




Синтез та хімічна модифікація 5-індолінзаміщених 4-тіазолідинонів та споріднених гетеросистем.

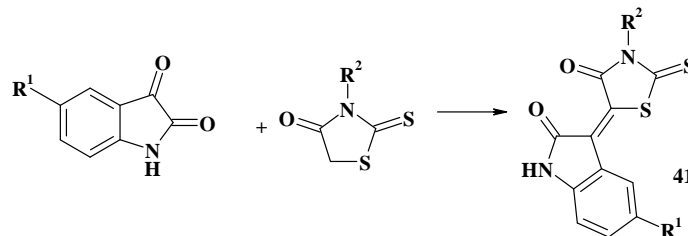
Наявність метиленактивної групи в положенні 5 4-тіазолідинонового циклу широко використовується для хімічної модифікації

тіазолідинонів за реакцією *Кньюенагеля*¹. При використанні ізатину в якості карбонільної сполуки у взаємодії з 4-тіазолідинонами одержано групу похідних **39**, **40** та досліджено їх протимікробну активність³⁷ (схема 22).



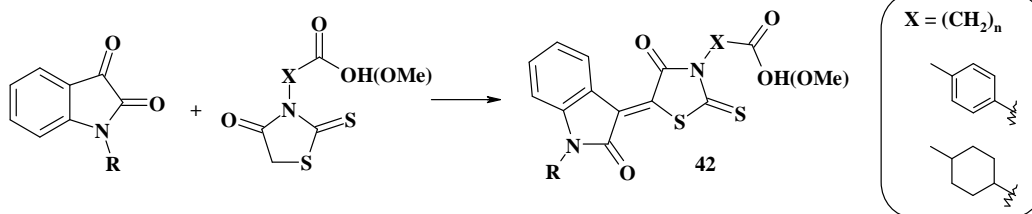
Для синтезу 5-ізатиніліденроданінів **41** використано конденсацію в умовах мікрохвильового випромінювання без використання розчинника та каталізатора. Реакція супроводжувалась високими виходами та чистотою

цільових продуктів. Останні досліджувались як потенційні інгібітори *CK1a/β*, *CDK5/p25* та *GSK-3a/β* кіназ⁸ (схема 23).



На основі результатів докінгових досліджень *Silviya D. Furdas* зі співавторами здійснили спрямований синтез 5-ізатиніліденро-

данін-3-алканкарбонових кислот **42** як потенційних інгібіторів гістонацетилтрансферази²².



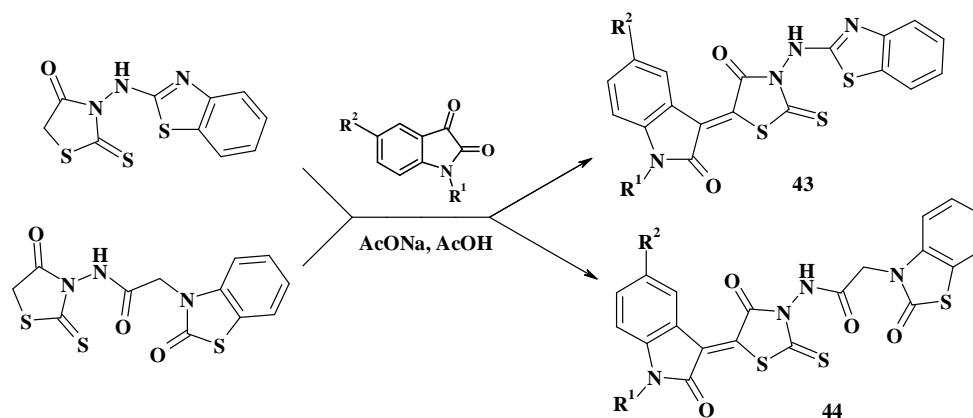
З метою розширення бази потенційних біологічно активних сполук серед 5-іліден-4-тіазолідинонів з бензотіазольним фрагментом синтезовано 5-(2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідинони (**43**) та *N*-(5-(2-оксо-1,2-дигідроін-

дол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензтіазол-3-іл)-ацетаміди (**44**) (5-ізатиніліденроданіни з бензтіазольним фрагментом у молекулах)²⁸. Цільові сполуки одержані взаємодією 5-незаміщених роданінів з ізатином, 5-метилізатином, 5-бромізатином

та *N*-метилізатином за реакцією Кньюенагеля (середовище – оцтова кислота, каталізатор

– ацетат натрію) (схема 25).

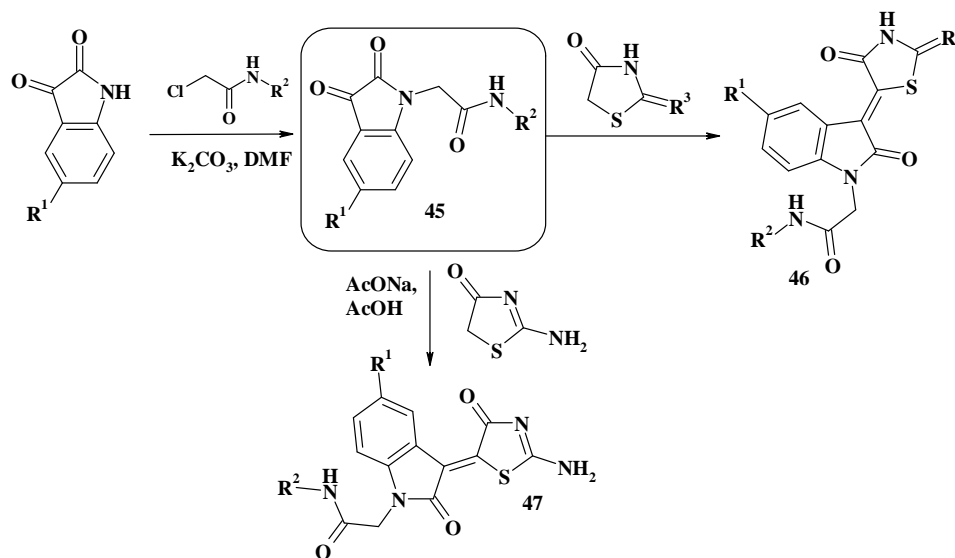
Схема 25.



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 **45**. Шляхом взаємодії 2-(2,3-діоксо-2,3-дигідроіндол-1-іл)-*N*-арил(гетерил)ацетамідів **45** та 2,4-тіазолідиндіону, 2-тіоксо-4-тіа-

золідинону чи псевдотіогідантоїну в умовах реакції *Кньюенагеля* (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію) здійснено синтез цільових неконденсованих гетероциклічних систем з тіазолідиновим та індоліновим фрагментами **46**, **47** (схема 26).

Схема 26.



Здійснено синтез нових трициклічних неконденсованих систем з тіазолідиновим, ізатиновим та піразоліновим фрагментами **49**, **50**. На основі піразолін-хлороацетамідів одержано відповідні *N*-заміщені ізатини **48**, які використано в реакції з похідними 4-тіазолідинону (2,4-тіазолідиндіон, роданін та псевдотіогідантоїн)²⁷ (схема 27).

На основі трикомпонентної реакції, що поєднує [2+3]-циклоконденсацію та реакцію *Кньюенагеля* здійснено синтез 5-ізатиніліден-4-тіазолідинонів з піразоліновим фрагментом у положенні 2 тіазолідинового циклу **52**. Реакцію проводили в середовищі оцтової кислоти з використанням двократної кілько-

сті ацетату натрію. Структура синтезованих речовин надійно підтверджена спектральними даними та рентгеноструктурним аналізом, результати яких свідчать про існування *Z*-конфігурації утворених сполук³⁹ (схема 28).

Опрацьовано ще один метод синтезу нових похідних тіазолідинону з індоліновим фрагментом¹⁵, який полягав у взаємодії 2,4-тіазолідиндіонвмісних оксибензальдегідів та 1,3-дигідроіндол-2-онів.

Синтез цільових сполук **53** здійснено в умовах реакції *Кньюенагеля* (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію) (схема 29).

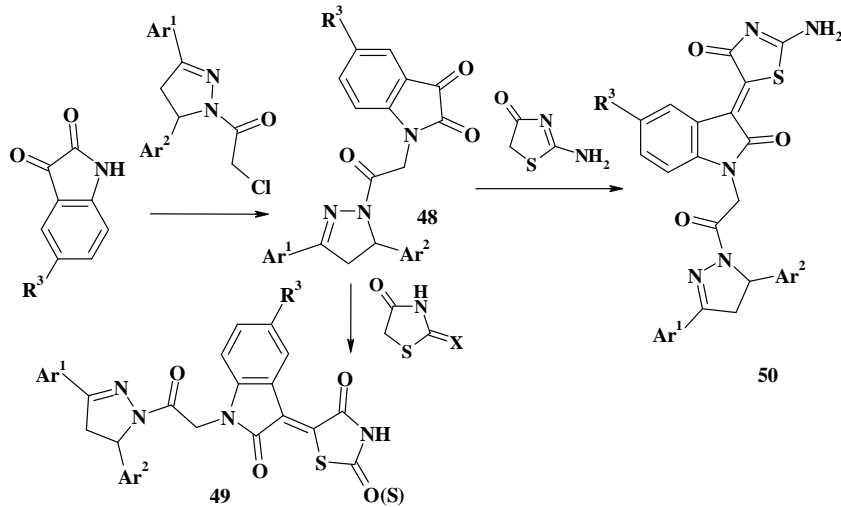


Схема 28.

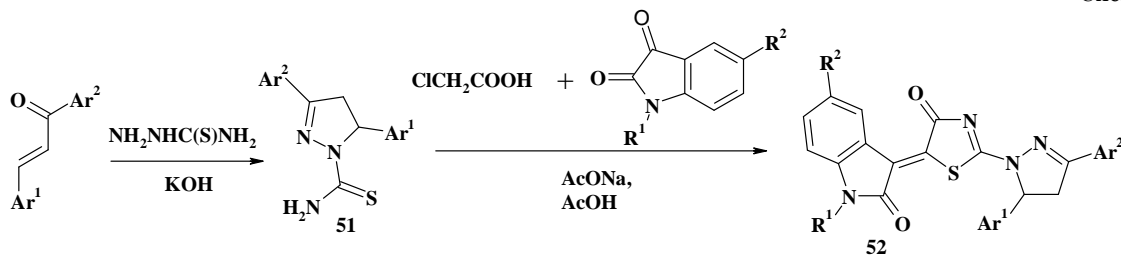
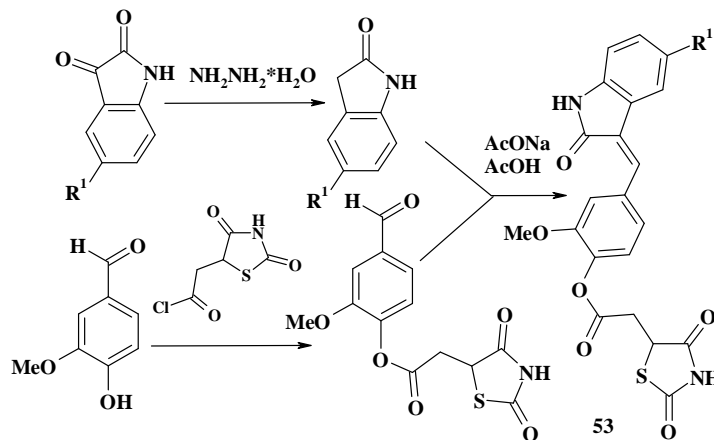


Схема 29.



5-Індолазаміщені 4-тіазолідинони **54** одержано взаємодією індол-4-карбальдегідів з 2,4-тіазолідиндіоном в умовах мікрохвильового випромінювання з використанням ацетату амонію як каталізатора¹⁰.

З метою встановлення закономірностей в контексті «структура – протиухлинна (антиоксидантна) активність» автори використали зазначені карбонільні сполуки в реакціях з іншими метиленактивними гетероциклами для синтезу **55-57** (схема 30).

З метою пошуку потенційних протиухлинних агентів здійснено синтез 3-гідрокси-3-(2-іміно-3-метил-5-оксоімідазолідин-4-іл)індолін-2-онів **58** в умовах мікрохвильового синтезу з використанням ізатинів та 2-іміно-4-

імідазолідинонів як вихідних реагентів³¹ (схема 31).

Одним з напрямків розвитку тематики 4-азолідинон-індолінів є синтез аналогів аплісінопсину (індолвмісних алкалоїдів). На основі індол-3-карбальдегідів та 2-іміно-4-імідазолідинонів як метиленактивних сполук одержано групу імідазолін-індолів **59** з метою вивчення їх афінитету до серотонінових рецепторів підтипів 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} та 5-HT_{2C}³³ (схема 32).

Продовженням розвитку зазначеної тематики став синтез нових аналогів аплісінопсину **60** на основі 2-(R)іміно-4-імідазолідинонів як потенційних інгібіторів моноаміноксидази А і В³⁰ (схема 33).

Схема 30.

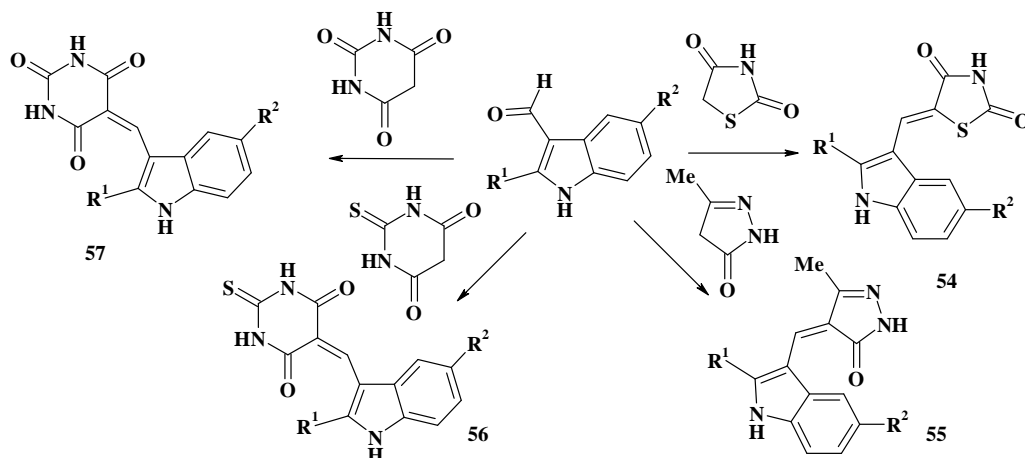


Схема 31.

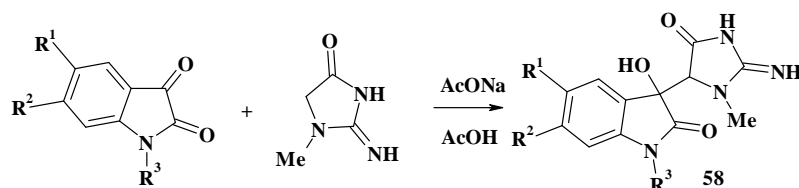


Схема 32.

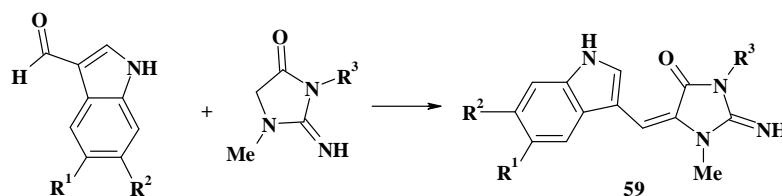
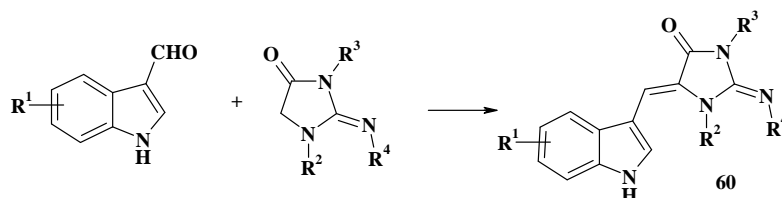


Схема 33.



Біологічна активність похідних тіазолідинон-індолінів та споріднених гетеросистем.

Одним із ефективних та часто вживаних напрямків пошуку нових високоактивних сполук в сучасній медичній хімії ґрунтується на використанні «гібрид-фармакофорного» підходу (*pharmacophore hybrid approach*). Зазначений підхід передбачає поєднання в одній молекулі різних фармакофорних гетероциклів з однаковою біологічною активністю, які характерні афінитетом до різних біомішеней. Таке поєднання часто дозволяє досягти потенціювання дії (синергічного ефекту). Підтвердженням даної гіпотези є здійснений літературний огляд, що свідчить про значний фармакологічний потенціал 4-тіазолідинонів з індоліновим фрагментом та гетерилзаміщених індолів.

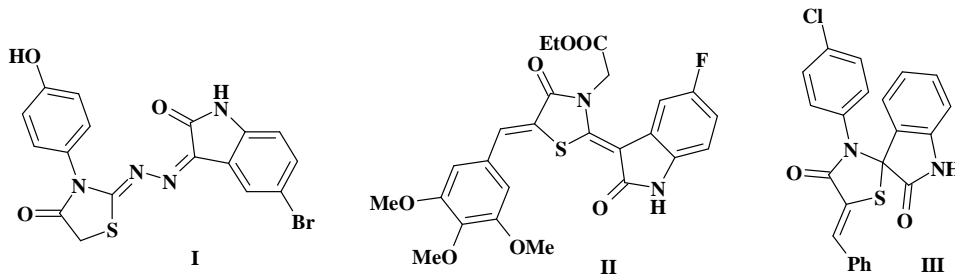
Пріоритетним напрямком біологічних досліджень 4-тіазолідинонів з індоліновим

фрагментом є пошук потенційних *протипухлинних агентів*. Серед 3-[[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксотіазолідин-2-іліден]-гідразоно]-1,3-дигідроіндол-2-онів (сполука I) ідентифіковано потенційний інгібітор TAK1 (*transforming growth factor- β -activating kinase 1*) з показниками ефективної концентрації $IC_{50}=8,9 \cdot 10^{-9}$ M¹⁸. Встановлено значний протипухлинний ефект групи 3-(5-ариліден-4-оксотіазолідин-2-іліден)-1,3-дигідроіндол-2-онів в дослідженнях *in vitro* на лініях HT-29, H460 та MDA-MB-231. Найбільш активна сполука II проявила цитостатичну дію в концентраціях $IC_{50}=0,016$ мкМ (HT-29) та 0,0037 мкМ (H460)²⁶. Серед 2-індоліноспірозаміщених 4-тіазолідинонів ідентифіковано сполуку-хіт III – (5*Z*)-5'-(бензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон, що характеризувалась широким спектром протипухлинної активності (середнє значення $pGI_{50}=5,27$) та особливо вираженим

цитостатичним ефектом на лінії лейкемії (ді-

апазон значень $pGI_{50}=5,64-5,90$)⁵ (схема 34).

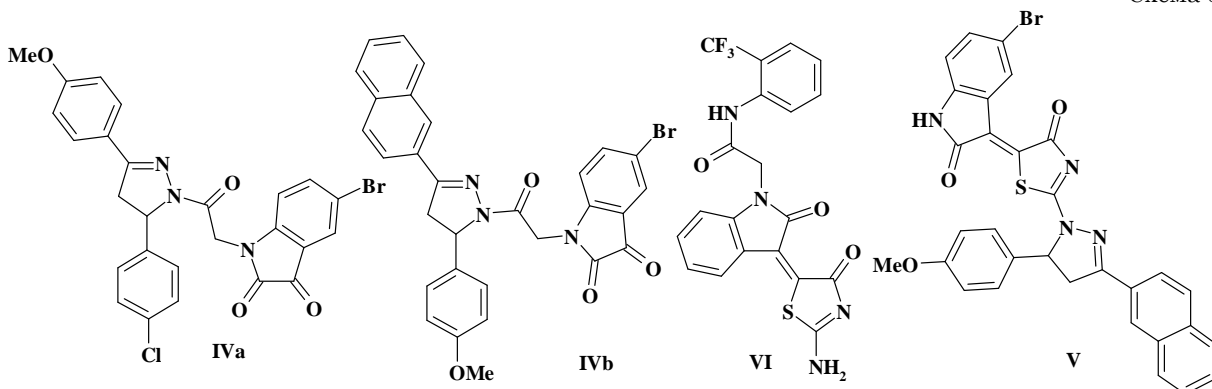
Схема 34.



Встановлено, що кон'югація піразолінового та ізатинового фрагментів дозволяє досягнути значного антипроліферативного ефекту, який зменшується при введенні тiazолідинового фрагменту²⁷. Так, серед ізатин-піразолінів ідентифіковано сполуку-хіт 5-бромо-1-{2-[5-(4-хлорофеніл)-3-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-1*H*-індол-2,3-діон (**IVa**), що володіла селективним впливом на лінії лейкемії із діапазоном ефективної концентрації $GI_{50}=0,69-3,35$ мкМ. Подальші дослідження споріднених гетеросистем з 3-нафтил-5-арилпіразоліновим фрагментом дозволили ідентифікувати 5-бромо-1-{2-[5-(4-метоксифеніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-2-оксоетил}-1*H*-індол-2,3-діон (**IVb**) із вираженим антилейкемічним впливом ($pGI_{50}=5,49-5,75$)²⁹. У той же час, поєднання тiazолідинового, піразолінового та 2-оксоіндолінового фрагментів в трициклічну 3-[2-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксо-4*H*-тіазол-5-ілден]-1,3-дигідроіндол-2-оніву «жорстку» систему дозволило досягнути високого групового цитостатичного ефекту на

60 лініях раку людини без вираженої селективності дії³⁹. Серед наведеної групи сполук ідентифіковано сполуку-лідер **V** із середніми показниками ефективності GI_{50} та TGI 0,071 мкМ та 0,76 мкМ, відповідно. Особливої уваги заслуговують результати впливу сполуки на лінії HOP-92 раку легень ($GI_{50}<0,01$ мкМ), HCT-116 раку кишківника ($GI_{50}=0,018$ мкМ), SNB-75 раку ЦНС ($GI_{50}=0,0159$ мкМ), NCI/ADR-RES раку яєчників ($GI_{50}=0,0169$ мкМ) та RXF 393 раку нирок ($GI_{50}=0,0197$ мкМ). Дослідження протиухлинної активності 4-тіазолідинонів з *N*-заміщеними індоліновими фрагментами в 5 положенні дозволили ідентифікувати високоактивну сполуку **VI**, результати ефективності якої стали підставою для патентування^{4,29}. Проведені дослідження противірусної активності індолін-піразолінів чи 4-тіазолідинон-(2-оксоіндол)-піразолінових кон'югатів свідчать про їх найбільш виразну групову ефективність щодо вірусу грипу типу A H5N1 (штам Vietnam/1203/2004H)³ (схема 35).

Схема 35.



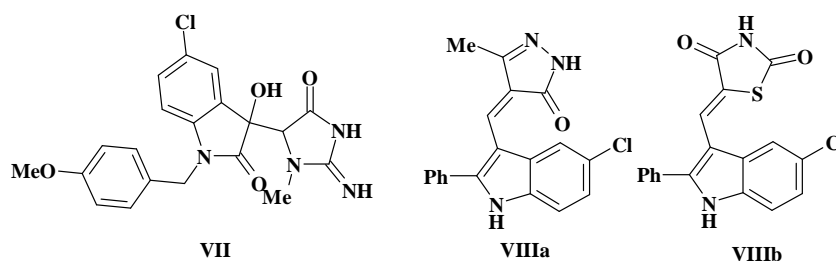
Вивчення протиухлинної активності *N*-алкіл-3-гідрокси-3-(2-іміно-3-метил-5-оксоімідазолідин-4-іл)індолін-2-онів згідно методології NCI дозволило виділити ряд ефективних сполук в мікромолярних концентраціях³¹. Так, сполука **VII** володіла селективним впливом на лінії A549/ATTC раку легень ($GI_{50}=0,19$ мкМ) та LOX IMVI меланоми (GI_{50}

$=0,75$ мкМ, а також була активною до лінії лейкемії в діапазоні концентрацій від 2 до 5 мкМ. Дослідження протиухлинної активності індол-тіазолідинонів, індол-піразолінів чи індол-піримідинтріонів на трьох лініях A-549 (*Lung carcinoma*), HEP-2 (*Laryngeal carcinoma*) та HeLa (*Cervical carcinoma*) в порівнянні з доксорубіцином дозволило виділи-

ти сполуку **VIIa**, що володіла показниками ефективності співрозмірними з препаратом порівняння ($IC_{50}(HEp-2)=7,90$ мкМ), $IC_{50}(A-549)=1,00$ мкМ) та $IC_{50}(HeLa)=2,10$ мкМ)¹⁰. SAR-аналіз показав, що поєднання індольно-

го та піразолінового фрагментів є більш сприятливим для реалізації протипухлинної активності в порівнянні з тiazолідинон-індольними аналогами **VIIIb** (схема 36).

Схема 36.

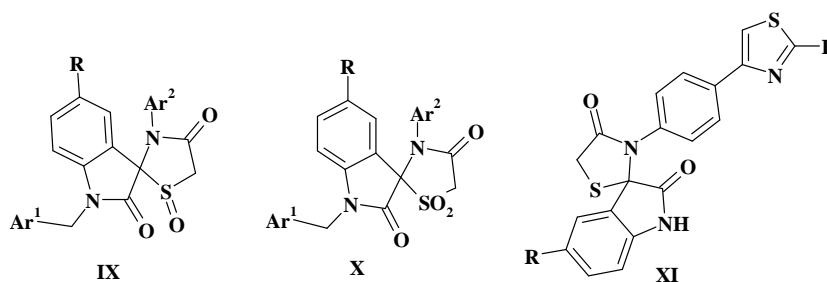


Значна увага науковців присвячена пошуку нових *антимікробних агентів*³⁷ серед тiazолідинон-індольних систем, зокрема потенційних *протитуберкульозних засобів*³⁴. Дослідження, проведені В. Вінтоняком із співавторами, дозволили ідентифікувати тiazолідино-спіроіндолін-2-они **IX**, **X** як новий клас селективних інгібіторів *Mycobacterium tuberculosis* протеїнтирозинфосфатази В. Детальний аналіз «структура-активність» показав, що поєднання нітрозаміщеного 2-оксоіндольного фрагменту з дигалогензаміщеним анілідом та галогензаміщеним *N*-бензильним фрагментом зумовлює появу високої інгібуючої активності щодо вказаного ферменту. Встановлено, що критичним чинником для реалізації інгібуючої активності є конфігурація спіро-центру, адже виділений із рацемічної суміші R(-)-енантіомер виявився актив-

ним компонентом. Описані інгібітори MptpB проявили також високу селективність до досліджуваних протеїнтирозинфосфатаз, включаючи MptpA (*M. tuberculosis* protein tyrosine phosphatase A), PTP1B (*protein tyrosine phosphatase 1B*), SHP-2 (*Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase*), PTPN2, h-PTPb (*human protein tyrosine phosphatase b*) та VHR (*Vaccinia virus VH1-related dual-specific protein phosphatase*)¹⁶.

Аналіз антимікробної активності щодо *B. subtilis*, *S. aureus* та *E. coli* тiazолідинон-спіроіндолінів з тiazольним фрагментом **XI** дозволив встановити групову ефективність зазначених сполук до грам-позитивних та грам-негативних бактерій на фоні відсутності протигрибкового ефекту на *C. albicans* та *A. niger*³⁵ (схема 37).

Схема 37



Слід відзначити, що фармакологічні дослідження тiazолідинон-індолінів та споріднених гетеросистем не обмежується пошуком потенційних хімотерапевтичних засобів. Серед зазначених похідних ідентифіковано сполуки-хіти з антидепресантною та антикоингульсантною активностями^{38,40}. Проводилось дослідження 5-ізатиніліденроданін-3-

алканкарбонових кислот як потенційних інгібіторів гістонацетилтрансферази²². Також вивчався афінитет ряду імідазолін-індолінів до серотонінових рецепторів підтипів 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C³³ та ідентифіковано ряд потенційних інгібіторів моноаміноксидази А і В серед вказаних похідних³⁰.

Висновки:

1. На основі літературних джерел систематизовано дані про синтез та біологічну

активність гетероциклічних систем, що

- поєднують тiazолідиновий та 2-оксоіндоліновий фрагменти в молекулі.
2. Різноманітність синтетичних підходів до одержання та хімічної модифікації похідних тiazолідинону з індоліновим фрагментом та споріднених гетеросистем, їх

широкий спектр біологічної активності та перспектива практичного застосування в медицині і фармації є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень названих сполук

Література:

1. *Зіменковський Б. С.* 4-Тiazолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / *Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик.* – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
2. Синтез і протипухлинна активність неконденсованих систем з 2-оксоіндоліновим та 4-тiazолідиновим 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.
3. Синтез та протівірусна активність неконденсованих систем з тiazолідиновим, піразоліновим та ізатиновим фрагментами у молекулах / *Д.Я. Гаврилюк, С.В. Хирков, В.В. Атаманюк* [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики –2012. – №3(10). – С.32-41.
4. *Хирков С.В.* 2-[3-(2-Аміно-4-оксо-4H-тіа-зол-5-ілден)-2-оксо-2,3-дигідроіндол-1-іл]-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід, що виявляє протипухлинну активність / *С.В. Хирков, Д.Я. Гаврилюк, Р.Б. Лесик* [та ін.] // Патент на корисну модель №69856. u201114201. 10.05.2012. Бюл. №19.
5. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates / *D. Kaminsky, D. Khylyuk, O. Vasylenko* [et al.] // *Scientia Pharmaceutica.* – 2011, – Vol. 79, – P. 763-777.
6. A novel CDK2-selective inhibitor, SU9516, induces apoptosis in colon carcinoma cells / *M. E. Lane, B. Yu, A. Rice* [et al.] // *Cancer Res.* – 2001, – Vol. 61, – P. 6170-6177.
7. An efficient one-pot synthesis of dispiropyrrolidine derivatives through 1,3-dipolar cycloaddition reactions under ultrasound irradiation / *H. Liu, Y. Zou, Y. Hu* [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2011. – Vol.48, №4. – P.877–881.
8. An expeditious, environment-friendly, and microwave-assisted synthesis of 5-isatinyldenerhodanine derivatives / *A. Safer, M. Rahmouni, F. Carreaux* [et al.] // *Chemical Papers.* – 2011. – Vol. 65, № 3. – P.332–337.
9. Biological activities of isatin and its derivatives / *S. N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti* [et al.] // *Acta Pharmaceutica.* – 2005. – Vol. 55. – P. 27-46.
10. *Biradar J.S.* Solvent-free, microwave assisted Knoevenagel condensation of novel 2,5-disubstituted indole analogues and their biological evaluation / *J.S. Biradar, B.S. Sasidhar* // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 46. – P. 6112-6118.
11. Cytotoxic and anticancer activities of isatin and its derivatives: A comprehensive review from 2000-2008 / *K. L. Vine, L. Matesic, J. M. Locke* [et al.] // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* – 2009. – Vol. 9. – P. 397-414.
12. *Da Silva J. F. M.* The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999 / *J.F.M. da Silva, S.J. Garden, A. da C. Pinto* // *Review Literature And Arts of the Americas.* – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 273-324.
13. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-thiazolidinones containing indolin-2-one moiety as potential antitumor agent / *S. Wang, Y. Zhao, G. Zhang* [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 46. – P. 3509-3518.
14. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity / *M. Abdel-Hamid, A. Abdel-Hafez, N. El-Koussi* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2007, – Vol. 15, – P. 6975–6984.
15. *Harkov S.* Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones with 2-oxoindole fragment at 5 position / *S. Harkov* // *Annals of Pharmaceutical Faculty* – 2012 – Vol. 5. – P. 23-25.
16. Identification and further development of thiazolidinones spiro-fused to indolin-2-ones as potent and selective inhibitors of Mycobacterium tuberculosis protein tyrosine phosphatase B / *V.V. Vintonyak, K. Warburg, B. Over* [et al.] // *Tetrahedron.* – 2011. - Vol. 67. – P. 6713-6729.
17. *Mashelkar U.C.* Synthesis of 1,3-thiazole and 1,2,4-oxadiazole substituted spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones / *U.C. Mashelkar, D.M. Rane, R.S. Kenny* // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2008. – Vol.45, №3. – P.865-872.
18. Oxindole derivatives as inhibitors of TAK1 kinase / *J. W. Lockman, M. D. Reeder, R. Robinson* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2011. – Vol. 21. – P. 1724–1727.
19. *Pandey M.* Microwave-assisted, solvent-free synthesis of 3'-(aryl/heteroaryl)-1-morpholinomethylpiperidinomethylspiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1H)-diones via 3-isatinimines / *M. Pandey, D. S. Raghuvanshi, K. N. Singh* // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2009. – Vol. 46, № 1. – P. 49-53.
20. Pharmacodynamic-mediated effects of the angiogenesis inhibitor SU5416 on the tumor disposition of temozolomide in subcutaneous and intracerebral glioma xenograft models / *J. Ma, S.*

- Li, K. Reed* [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003, – Vol. 305, – P. 833-839.
21. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF- α / *P. Carter, P. A. Scherle, J. A. Muckelbauer* [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98, Iss. 21. – P. 11879-11884.
22. Rhodanine carboxylic acids as novel inhibitors of histone acetyltransferases / *S.D. Furdas, S. Shekfeh, S. Kannan* [et al.] // *MedChemComm.* – 2012. – Vol. 3. – P. 305-311.
23. *Sharma V.* Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review / *V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak* // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 491-502.
24. *Singh G.S.* Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks / *G.S. Singh, Z.Y. Desta* // *Chemical Reviews.* – 2012. – Vol. 112, № 11. – P. 6104-55.
25. Structure-activity relationship study of a novel necroptosis inhibitor, necrostatin-7 / *W. Zheng, A. Degterev, E. Hsu* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2008. – Vol. 18, Iss. 18. – P. 4932-4935.
26. Synthesis and anticancer activity of indolin-2-one derivatives bearing the 4-thiazolidinone moiety / *S. Wang, Y. Zhao, W. Zhu* [et al.] // *Archiv der Pharmazie.* – 2012. – Vol. 345, № 1. – P. 73-80.
27. Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates / *D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky* [et al.] // *Archiv der Pharmazie.* – 2011. – Vol. 344, № 8. – P. 514-522.
28. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties / *L. Mosula, B. Zimenkovsky, D. Havrylyuk* [et al.] // *Farmacia.* – 2009. – Vol. 57. – Iss. 3. – P. 321-330.
29. Synthesis and biological activity of isatines bearing thiazolidinone and pyrazoline moieties / *S. Harkov, D. Havrylyuk, V. Atamanyuk* [et al.] // *Pharmacia* – 2013 – Vol. 60, № 1. – P. 8-18.
30. Synthesis and evaluation of alysinopsin analogs as inhibitors of human monoamine oxidase A and B / *K. Lewellyn, D. Bialonska, N.D. Chaurasiya* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2012. – Vol. 22. – P. 4926–4929.
31. Synthesis and *in vitro* evaluation of *N*-alkyl-3-hydroxy-3-(2-imino-3-methyl-5-oxo-imidazolidin-4-yl)indolin-2-one analogs as potential anticancer agents / *N.R. Penthal, T.R. Yerramreddy, N.R. Madadi* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2010. – Vol. 20. – P. 4468–4471.
32. Synthesis and *in vitro* evaluation of some isatin-thiazolidinone hybrid analogues as anti-proliferative agents / *P.K. Ramshid, S. Jagadeeshan, A. Krishnan* [et al.] // *Medicinal Chemistry* – 2010. – Vol. 6. – P. 306-312.
33. Synthesis and structure-affinity relationships of novel small molecule natural product derivatives capable of discriminating between serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} receptor subtypes / *D.F. Cummings, D.C. Canseco, P. Sheth* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2010. – Vol. 18. – P. 4783–4792.
34. Synthesis and structure–antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives / *N. Karal, A. Gursoy, F. Kandemirli* [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2007. – Vol. 15. – P. 5888-5904.
35. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of 3'-(4-(2-substituted thiazol-4-yl)phenyl)spiro[indoline-3,2'-thiazolidine]-2,4'-diones / *P.C. Mhaske, S.H. Shelke, R. P. Jadhav* [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2010. – Vol. 47, № 6. – P. 1415–1420.
36. Synthesis of dispiro[oxindole-pyrrolidine]-thiazolo[3,2-a][1,3,5]triazines by 1,3-dipolar cycloaddition / *X. Li, Z. Li, A. Zheng* [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2011. – Vol. 48, № 4. – P. 836–839.
37. Synthesis of indigoid dye precursors and bioactive compounds via condensation of 1,2- and 1,4-diones with thiohydantoin / *R.T. Pardasania, P. Pardasania, C.K. Oj-haa* [et al.] // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* – 2002. – Vol. 177. – P. 2435–2443.
38. Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents / *N. Karal, O. Guzel, N. Ozsoy* [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1068–1077.
39. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / *D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko* [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2012, – Vol. 55, – P. 8630–8641.
40. Synthesis of novel spiro(indolone-3,2'-[1,3,4]thiadiazol)-2-ones and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities / *A.A. Hassan, F.F. Abdel-Latif, A.M. Nour El-Din* [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2011. – Vol. 48, № 5. – P. 1050–1055.
41. Synthesis of novel symmetrical and unsymmetrical bis-spiro[indole-indazolyl-thiazolidine]-2,4'-diones / *P. Khanna, A. Saxena, L. Khanna* [et al.] // *ARKIVOC.* – 2009. – Vol. 7. – P. 119-125.
42. Synthesis of some novel bis-spiro[indole-pyrazolinyl-thiazolidine]-2,4'-diones / *M. Jaina, P. Khanna, A. Saxena* [et al.] // *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry.* – 2006. – Vol. 36, № 13. – P. 1863-1872.
43. Synthesis, partition coefficients and antibacterial activity of 3-phenyl (substituted)-6-aryl-2(1H)-cis-3,3a-dihydrospiro[3-H-indole-3,5-pyrazolo(3,4-d)-thiazolo-2-(1H)-ones] / *S.K. Sahu, M. Banerjee, S.K. Mishra* [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research.* – 2007. – V. 64, №2. – P. 121-126.
44. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemis-

-
- try scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky [et al.] // Biopolymers and cell. – 2011. – Vol. 27, №.2. – p. 107-117.
45. 2-Thiazolylimino/heteroarylino-5-aryli-dene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action / A. Geronikaki, P. Eleftheriou, P. Vicini [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 51. – P. 5221-5228.
-

УДК 615.012.1 : 547.789] : 615.359

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ТИАЗОЛИДИНОВ С 2-ОКСИИНДОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зименковский, С.В. Хырко, О.М. Роман, Р.Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме: Синтез и изучение биологической активности неконденсированных систем с тиазолидиновым и индолиновым фрагментами является обоснованным и перспективным направлением в современной медицинской химии. Особенности химии 4-тиазолидинонов и изатиннов описаны в ряде обзоров, в которых рассмотрены основные подходы к синтезу производных данных гетероциклов и проанализированы векторы их фармакологического действия. Целью данного обзора является попытка структурирования данных о синтезе и биологической активности гетероциклических систем с тиазолидиновым и 2-оксииндолиновым фрагментами в молекулах как перспективных объектов современной фармацевтической и медицинской химии.

Ключевые слова: синтез, 4-тиазолидиноны, индолины, биологическая активность.

UDC 615.012.1 : 547.789] : 615.359

THE MAIN APPROACHES TO THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 4-THIAZOLIDINONE WITH 2-OXOINDOLINE FRAGMENT

D.Ya. Havrylyuk, B.S. Zimenkovsky, S.V. Harkov, O.M. Roman, R.B. Lesyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Summary: The synthesis and evaluation of the biological activity of non-condensed systems with thiazolidine and indoline fragments are reasonable and promising direction in modern medicinal chemistry. The features of chemistry of 4-thiazolidinones and isatins were described in a number of reviews in which the main approaches to the synthesis of mentioned heterocycles and their pharmacological action were analyzed. The purpose of this review is a systematization of the data about the synthesis and biological activity of heterocyclic systems with thiazolidine and 2-oxoindoline fragments as promising objects of modern pharmaceutical and medicinal chemistry.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinones, indolines, biological activity.

Надійшла до редакції 22.12.2012 р.