

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ГЕТ)АРИЛИДЕН-3-[2-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)- ЭТИЛ]-2-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-4-ОНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2020 г. В. Я. Горишний^{a,*}, Т. И. Чабан^a, В. С. Матийчук^b

^a Львовский национальный медицинский университет имени Д. Галицкого, ул. Пекарская 69, Львов, 79010 Украина

^b Львовский национальный университет имени И. Франко, Львов, 79005 Украина

*e-mail: v_horishny@ukr.net

Поступило в Редакцию 12 марта 2020 г.

После доработки 12 марта 2020 г.

Принято к печати 19 марта 2020 г.

Исследовано взаимодействие ароматических и гетероароматических альдегидов с 3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-оном. Получена серия новых 5-(гет)арилиден-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-онов. Исследована противоопухолевая и противовоспалительная активность синтезированных соединений. Идентифицированы соединения-хиты, которые по своему действию превышают известные препараты сравнения.

Ключевые слова: 5-арилиден-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-оны, противоопухолевая активность, противовоспалительная активность

DOI: 10.31857/S0044460X20070069

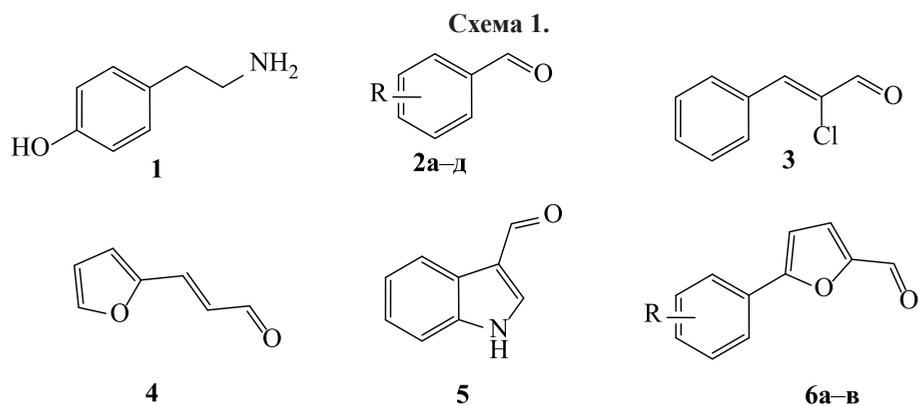
Одной из основных задач медицинской химии является создание эффективных и низкотоксичных лекарственных средств. Их поиск осуществляется среди различных классов соединений, в частности производных роданина (2-тиоксо-4-тиазолидона). Среди указанного типа соединений найден целый ряд высокоактивных агентов с широким спектром биологического действия. Были идентифицированы соединения-лидеры с высокой антимикробной [1–3], противоопухолевой [4–7], противовоспалительной [8, 9], противовирусной [10–12], антидиабетической [13–14] и другими видами активности. В связи с этим роданиновый цикл принято считать привилегированной структурой в медицинской химии [15–17].

Развивая наши работы по синтезу и исследованию биологических свойств азагетероциклов [18–32], нами осуществлен дизайн комбинаторной библиотеки 5-(гет)арилиден-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-онов. Исходными ве-

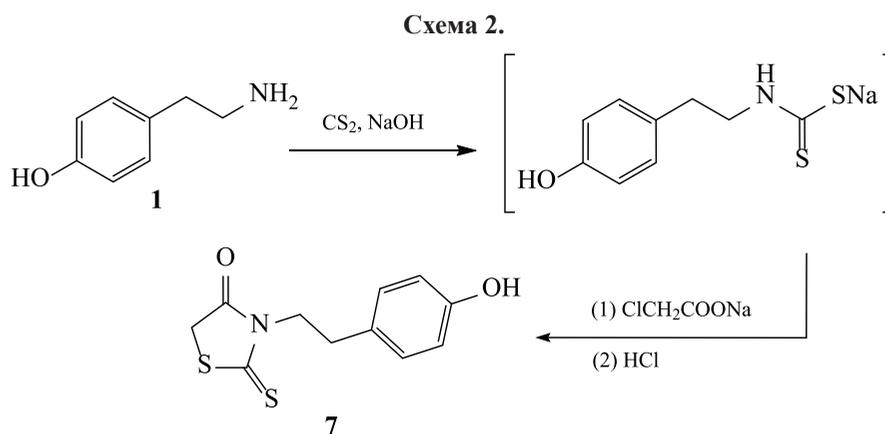
ществами для их построения послужили тирамин **1**, ароматические альдегиды **2a–d**, 2-хлоркоричный альдегид **3**, а также гетероциклические альдегиды **4–6** (схема 1). 5-Арилфуран-2-карбальдегиды **6a–в** были получены арилированием фурфурола диазониевыми солями в условиях реакции Меервейна [33] согласно ранее описанной методике [34].

На первой стадии тирамин **1** дитиокарбаминатным методом [16] был превращен в 3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он **7** (схема 2). Выход продукта реакции составил 82%. Это желтый кристаллический порошок, растворимый в ДМФА, спирте, при легком нагревании – в ацетоне, уксусной кислоте и диоксане, нерастворимый в воде и эфире.

Нами исследовано взаимодействие альдегидов **2–6** с роданином **7** (схема 3). Установлено, что оптимальной средой для его проведения является кипящая уксусная кислота, а катализатором – аце-



R = 4-OH (**2a**), 4-CH₃O (**2б**), 3,4-(CH₃O)₂ (**2в**), 3,4-CH₂O₂ (**2г**), 4-Cl (**2д**, **6a**), 2-CF₃ (**6б**), 3-CF₃ (**6в**).



тат аммония. Выходы продуктов реакции составляли 68–99%.

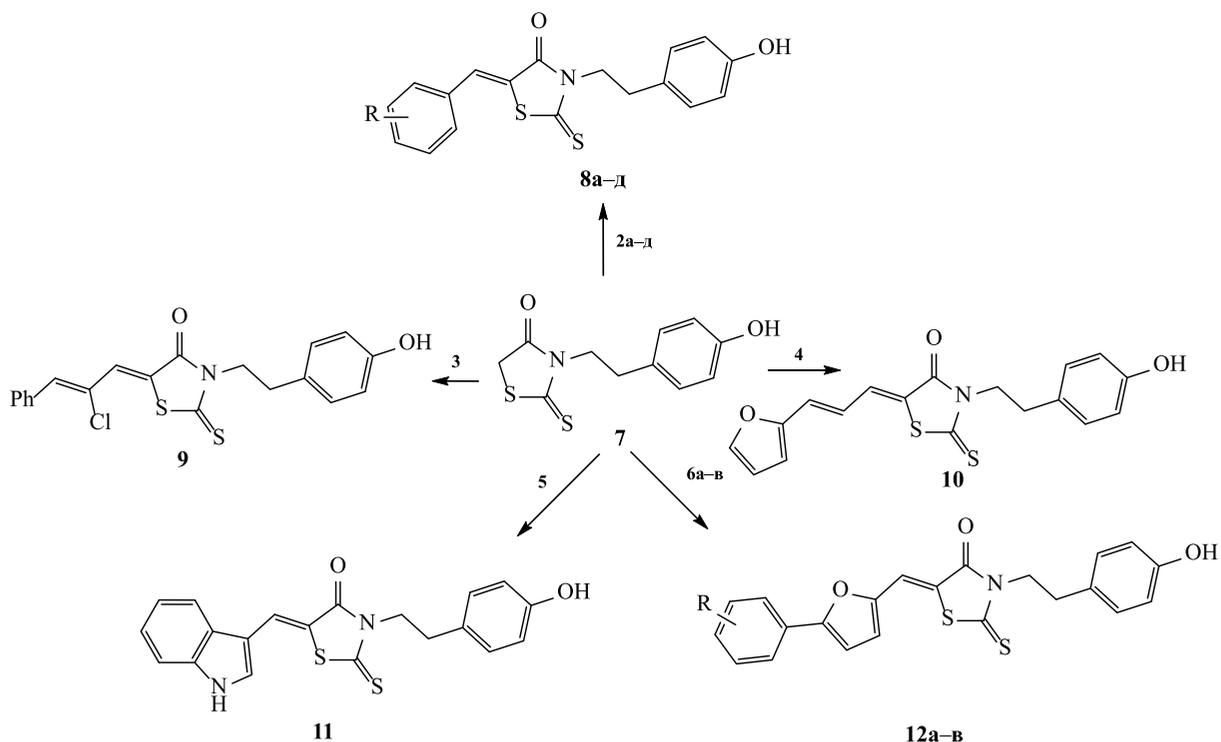
Полученные 5-(гет)арилиден-3[2-(4-гидрокси-фенил)этил]-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оны **8–12** – порошкообразные вещества желтого или желто-оранжевого цвета, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте, спиртах, диоксане и нерастворимые в бензоле, диэтиловом эфире и воде.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C. В спектрах ЯМР ¹H в области сильного поля наблюдаются характерные сигналы алифатических протонов метиленовой цепочки (CH₂)₂, которая соединяет тиазолидиновый цикл с *para*-гидроксифенильным заместителем. Они образуют характерную картину в форме двух триплетов при 2.78–2.84 и 4.12–4.17 м. д. Сигнал метилиденового протона существенно смещен в слабое поле (7.65–7.89 м. д.), что свидетельствует о *Z*-конфигурации синтезированных соединений. Сигнал протона гидроксильной груп-

пы фенилэтильного фрагмента регистрируется в виде синглета в области 9.23–9.28 м. д.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программе Национального института здоровья США DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (США) *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека (в том числе лейкемии, меланомы, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака кишечника, рака ЦНС, яичников, почек, простаты и молочной железы) [35]. Ее исследовали в концентрации тест-веществ 10⁻⁵ моль/л. Количественным критерием активности соединений служил рассчитанный рост клеток линий рака (GP, %) в сравнении с контролем [36–39]. Результаты исследования приведены в табл. 1. Как показал эксперимент, исследуемые соединения проявили противоопухолевую активность разного уровня: соединения **7**, **8a**, **б**, **г**, **д**, **10**, **11** – умеренную, сое-

Схема 3.



R = 4-OH (**8a**), 4-CH₃O (**8б**), 3,4-(CH₃O)₂ (**8в**), 3,4-CH₂O₂ (**8г**), 4-Cl (**8д**, **12a**), 2-CF₃ (**12б**), 3-CF₃ (**12в**).

динения **8в**, **12a-в** – активность средней силы, соединение **9** – высокую. В частности, соединение **9** оказалось цитотоксическим по отношению к 29 из 60 исследуемых линий. Наиболее чувствительными к нему были линии меланомы LOX IMVI (GP = -79.22%), UO-31 и АСНН рака почек (GP = -84.47 и -73.45%), НСС-2998 и НСТ-116 эпителиального рака кишечника (GP = -68.13 и -62.25%).

Соединение-хит **9** было отобрано для второго этапа исследований, который заключался в тестировании на 60 линиях опухолевых клеток в градиенте концентраций (пять концентраций при 10-кратном разведении – 100, 10, 1, 0.1 и 0.01 мкМ.). По экспериментальным результатам *in vitro* скрининга рассчитаны три дозозависимых параметра: GI₅₀ – концентрация, которая вызывает угнетение роста 50% клеток линии; TGI – концентрация соединения, которая приводит к полному подавлению роста; LC₅₀ – концентрация вещества, которая приводит к 50% гибели клеток. Стоит заметить, что GI₅₀ интерпретируют как эффективный уровень ингибирования, TGI – как цитостатический эффект, а LC₅₀ является летальной концентрацией, характеризующий цитотоксическое действие.

При анализе результатов *in vitro* скрининга соединение **9** (табл. 2) подтвердило высокую противоопухолевую активность на всех линиях, о чем свидетельствуют показатели средних значений GI₅₀, TGI и LC₅₀, составляющие 2.01, 24.25 и 56.07 мкМ. соответственно.

Для объективной интерпретации данных исследования противоопухолевой активности рассчитан индекс селективности (SI) эффекта соединений, который представляет собой отношение среднего значения показателя активности для всех линий раковых клеток к среднему значению этого показателя для отдельного вида заболевания. Индекс селективности в пределах 3–6 рассматривают как умеренную селективность, значение SI > 6 свидетельствует о высокой селективности противоопухолевого эффекта.

Учитывая вышесказанное, соединение **9** не проявило селективности (табл. 3) на уровне GI₅₀. В то же время на уровне TGI высокая селективность имела место в отношении рака почек (SI = 6.20) и умеренная – относительно эпителиального рака кишечника, рака ЦНС, меланомы и рака простаты.

Таблица 1. Цитотоксичность соединений **7–12** в концентрации 10^{-5} М. на 60 линиях раковых клеток

№	Митотическая активность на 60 линиях, GP%		Наиболее чувствительные линии, GP, %
	средняя	диапазон	
7	79.55	8.84–107.59	KM12 8.84; SR 26.42; DU-145 33.52; MCF7 37.62; RPMI-8226 37.91; 786-0 39.99; TMDA-MB-468 40.54; NCI-H522 46.81
8а	86.63	40.92–118.09	NCI-H522 40.92
8б	93.61	19.70–114.50	CCRF-CEM 19.70; IGROV1 27.92
8в	65.14	14.73–108.66	OVCAR-3 14.73; NCI-H522 15.70; CCRF-CEM 22.70; HCT-15 22.84; IGROV1 37.07; MDA-MB-435 37.51; SW-620 39.11; HCT-116 41.44; ACHN 41.74; MOLT-4 41.67; U251 48.04; K-562 48.86
8г	92.17	48.22–116.20	NCI-H522 48.22
8д	85.08	–29.96–116.63	NCI-H522–29.96; GROV1 14.59; CCRF-CEM 23.06
9^а	–7.21	–84.47–55.73	UO-31–84.47; LOX IMVI–79.22; ACHN–73.45; HCC-2998–68.13; HCT-116 –62.25; U251 –58.27; SK-MEL-5–47.63; 786-0 –47.02; RXF 393 –46.14; IGROV1 –36.64; MDA-MB-468 –36.23; T-47D –34.40; KM12 –31.55; MDA-MB-435 –30.73; SK-MEL-28 –25.99; UACC-62 –24.74; OVCAR-5 –20.33; NCI-H23–18.10; CAKI-1 –15.69; M14 –12.74; COLO 205 –9.30; OVCAR-3 –7.98; NCI-H522–7.91; HL-60(TB) –7.15; HOP-62 –6.20; A549/ATCC–5.56; HOP-92–1.85; MALME-3M –2.34; A498 –0.59
10	90.88	35.11–124.21	CCRF-CEM 35.11
11	76.12	24.78–110.60	K-562 24.78
12а	48.98	–18.78–104.05	NCI-H522 –18.78; HL-60(TB) 8.32; NCI-H4609.89; CRF-CEM 13.51; MOLT-4 15.30; OVCAR-8 16.35; COLO 205 16.78; A549/ATCC 17.63; MDA-MB-435 19.73; CAKI-1 20.39; U251 22.23; KM12 22.90; OVCAR-3 24.15; SR 24.49; HT29 25.21; OVCAR-4 25.60; SNB-75 25.79; K-562 26.05; SW-620 26.61; UO-31 28.51; DU-145 29.13; SF-268 31.20; IGROV1 31.79; UACC-257 41.95; T-47D 43.88; SK-OV-3 44.79
12б	48.62	–14.45–90.25	MDA-MB-435 –14.45; NCI-H522 –10.98; CCRF-CEM 11.87; IGROV1 12.45; SR 14.16; HT29 14.76; MOLT-4 17.47; K-562 17.54; HL-60(TB) 20.83; MCF7 27.75; KM12 28.16; MDA-MB-468 28.80; SNB-75 29.22; HCT-15 29.61; SW-620 32.07; MALME-3M 32.25; CAKI-1 33.75; HCT-116 33.87; M14 34.40; T-47D 34.85; LOXIMVI 41.42; OVCAR-3 43.37; U251 44.11; OVCAR-4 44.80; HS 578 T 47.69; COLO 205 48.07
12в	66.17	–3.13–106.98	COLO 205 –3.13; NCI-H52 24.00; DU-145 12.84; CCRF-CEM 13.96; OVCAR-8 15.24; 786-0 17.95; K-562 20.60; SR 32.54; HL-60(TB) 35.70; MOLT-4 37.05; OVCAR-4 48.50; IGROV1 48.76

^а Приведены данные только относительно линий для которых GP < 0.

В случае LC₅₀ умеренная селективность наблюдалась только в отношении рака почек.

В табл. 4 представлены данные по исследованию активности соединения **9** на уровне GI₅₀ по сравнению с известными синтетическими препаратами, такими как фторурацил, цисплатин и gefitinib, а также природным веществом противоопухолевого действия – куркумином. Как видно из данных таблицы, активность исследуемого ве-

щества, для которого MG-MID = 2.01, превышает gefitinib и значительно превышает цисплатин, куркумин и фторурацил.

Следующий этап нашей работы заключался в изучении противовоспалительной активности синтезированных соединений. Карагенин-индуцированный отек лап является хорошо известной моделью острого воспаления на животных и наиболее широко используется при поиске новых

Таблица 2. Цитотоксичность соединения **9** на 60 линиях опухолевых клеток в градиенте концентраций 100–0.01 мкМ.

Линии клеток рака	GI ₅₀ , мкМ.	TGI, мкМ.	LC ₅₀ , мкМ.	Линии клеток рака	GI ₅₀ , мкМ.	TGI, мкМ.	LC ₅₀ , мкМ.
CCRF-CEM	0.44	>100	>100	LOX IMVI	1.27	2.74	5.90
HL-60(TB)	1.50	>100	>100	MALME-3M	1.44	3.00	6.23
K-562	2.17	>100	>100	M14	2.42	9.70	>100
MOLT-4	2.20	>100	>100	MDA-MB-435	1.61	4.27	14.5
RPMI-8226	0.67	12.7	>100	SK-MEL-2	2.56	7.42	84.4
SR	0.86	>100	>100	SK-MEL-28	1.83	3.93	8.42
A549/ATCC	2.85	>100	>100	SK-MEL-5	1.77	3.31	6.21
EKVX	1.97	4.14	8.69	UACC-257	1.39	3.61	9.40
HOP-62	3.15	12.2	>100	UACC-62	1.33	3.04	6.96
HOP-92	3.18	21.6	>100	IGROV1	2.02	4.93	40.9
NCI-H226	2.17	7.16	>100	OVCAR-3	1.91	4.34	9.85
NCI-H23	2.42	7.85	95.9	OVCAR-4	3.19	35.8	>100
NCI-H322M	3.55	62.1	>100	OVCAR-5	2.02	3.91	7.60
NCI-H460	2.08	4.72	14.8	OVCAR-8	0.60	16.3	>100
NCI-H522	1.42	4.78	71.3	NCI/ADR-RES	2.16	>100	>100
COLO 205	2.27	7.69	92.5	SK-OV-3	5.53	>100	>100
HCC-2998	1.91	3.72	7.24	786-0	2.19	4.92	16.5
HCT-116	1.01	3.55	16.3	A498	1.86	3.51	6.61
HCT-15	2.05	11.2	>100	ACHN	1.67	3.60	7.73
HT29	2.11	5.57	29.1	CAKI-1	1.52	3.78	9.38
KM12	1.49	3.03	6.18	RXF 393	1.58	3.20	6.47
SW-620	1.43	3.90	13.8	SN12C	1.51	4.12	14.8
SF-268	2.60	10.3	68.5	TK-10	2.39	5.49	22.1
SF-295	3.57	15.9	>100	UO-31	1.29	2.69	5.61
SF-539	1.72	3.52	7.18	MCF7	1.85	16.9	>100
SNB-19	1.51	2.95	5.75	MDA-MB- 231/ATCC	3.82	34.3	>100
SNB-75	1.31	5.62	28.0				
U251	1.23	2.66	5.72	HS 578T	3.24	>100	>100
PC-3	2.10	7.42	>100	BT-549	3.44	>100	>100
DU-145	1.60	3.28	6.72	T-47D	2.02	5.61	>100

противовоспалительных препаратов [40]. Для исследования противовоспалительной активности нами были выбраны соединения **7**, **8б**, **е**, **9**, **11** и **12а**, **в**. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях. Полученные данные исследования противовоспалительной активности синтезированных веществ приведены в табл. 5.

Проведенные исследования показали значительный потенциал полученных соединений как противовоспалительных средств. В частности, активность соединений **8б** и **12а** была несколько

ниже эталонного лекарственного средства Диклофенака, соединения **9** – соразмерна, а соединения **12в** – выше. В то же время индолиденное производное **11** активности практически не проявило.

Таким образом, получена серия новых 5-(гет)-арилиден-3[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксо-тиазолидин-4-онов. Проведен скрининг их противоопухолевой и противовоспалительной активности. Идентифицировано соединение с высокой активностью относительно препаратов сравнения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Varian Mercury VX-400 (400 и 100 МГц

Таблица 3. Селективность действия соединения **9** на отдельные виды раковых заболеваний на уровне GI₅₀

Параметр	Тип рака ^a								
	Л	НКРЛ	ЭРК	РЦНС	М	РЯ	РП	РПР	РМЖ
GI ₅₀ , мкМ.	1.31	2.53	1.75	1.99	1.74	2.49	1.75	1.85	2.71
SI	1.53	0.79	1.15	1.01	1.16	0.81	1.15	1.09	0.74
TGI, мкМ.	85.45	24.95	5.52	6.83	4.56	37.90	3.91	5.35	43.81
SI	0.28	0.97	4.39	3.55	5.32	0.61	6.20	4.53	0.55
LC ₅₀ , мкМ.	100	76.74	37.87	35.86	26.89	65.48	11.15	53.36	97.27
SI	0.56	0.73	1.48	1.56	2.09	0.86	5.03	1.05	0.58

^a Л – лейкомия, НКРЛ – немелкоклеточный рак легких, ЭРК – эпителиальный рак кишечника, РЦНС – рак ЦНС, М – меланома, РЯ – рак яичников, РП – рак почек, РПР – рак простаты, РМЖ – рак молочной железы.

Таблица 4. Сравнение противоопухолевого действия соединения **9** с эталонными лекарственными средствами

Соединение	Вид рака ^{a,б}									
	Л	НКРЛ	ЕРК	РЦНС	М	РЯ	РП	РПР	РМЖ	MG-MID
9	1.31	2.53	1.75	1.99	1.74	2.49	1.75	1.85	2.71	2.01
5-Фторурацил	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Цисплатин	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Куркумин	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41
Гефитиниб	3.54	7.81	7.02	8.14	5.28	6.63	2.67	1.65	7.81	3.24

^a Л – лейкомия, НКРЛ – немелкоклеточный рак легких, ЭРК – эпителиальный рак кишечника, РЦНС – рак ЦНС, М – меланома, РЯ – рак яичников, РП – рак почек, РПР – рак простаты, РМЖ – рак молочной железы.

^б Приведены данные только относительно линий, для которых GP < 0.

Таблица 5. Противовоспалительная активность соединений **7–12**

Соединение	Объем отека лапы, мл	Показатель подавления воспалительной реакции, %	Активность относительно диклофенака, %
Контроль	2.20±0.050	–	
7	1.56±0.040	29.1	66.8
8б	1.41±0.035	36.1	82.8
8е	1.60±0.040	27.1	62.2
9	1.25±0.020	43.1	98.9
11	2.03±0.050	3.3	7.6
12а	1.46±0.035	33.6	77.1
12в	1.21±0.020	45.0	103.2
Диклофенак	1.24±0.020	43.6	100

соответственно), растворитель – ДМСО-*d*₆. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube.

3-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-2-тиоксогиазолидин-4-он (7). Смесь 50 ммоль тирамина (4-гидроксифенилэтиламина), 60 ммоль CS₂ и раствора 100 ммоль NaOH в 50 мл охлажденной воды перемешивали до образования прозрачного раствора, затем добавляли раствор 5.5 ммоль натриевой соли монохлоруксусной кислоты и оставляли при 20°C на 4 сут. К полученному раствору добавляли 100 мл 6 н. раствора соляной кислоты и нагревали при кипении в течение 1 ч, затем охлаждали.

Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.64–2.78 м (2H, NCH₂CH₂), 3.94–4.02 м (2H, NCH₂CH₂), 4.23 с (2H, CH₂), 6.69 д (2H, C₆H₄OH, J = 7.0 Гц), 7.00 д (2H, C₆H₄OH, J = 7.1 Гц), 9.26 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 31.68, 36.27, 45.89, 115.81, 128.17, 130.02, 156.49, 174.61, 203.42. Найдено, %: C 52.23; H 4.45; N 5.41. C₁₁H₁₁NO₂S₂. Вычислено, %: C 52.15; H 4.38; N 5.53.

Общая методика синтеза 5-(гет)арилиден-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксогиазолидин-4-онов (8–12). Смесь 0.25 г (1 ммоль)

3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-она **7**, 1.2 ммоль соответствующего альдегида **2-6**, 0.077 г (1 ммоль) ацетата аммония и 5 мл уксусной кислоты кипятили 1.5–2 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой и водой, сушили и перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

5-(4-Гидроксибензилиден)-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он (8а). Выход 78%, желтые кристаллы, т. пл. 227–228°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 4.15 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 10.0$ Гц), 6.67 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.3$ Гц), 6.93 д (2H, $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{}$, $J = 8.6$ Гц), 7.00 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.3$ Гц), 7.51 д (2H, $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{}$, $J = 8.7$ Гц), 7.69 с (1H, $=\text{CH}$), 9.25 с (1H, OH), 10.49 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.77, 46.01, 115.76, 117.07, 118.03, 124.45, 128.08, 130.02, 133.80, 134.16, 156.43, 161.07, 167.25, 193.46. Найдено, %: С 60.51; Н 4.25; N 3.87. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 60.48; Н 4.23; N 3.92.

3-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-5-(4-метоксибензилиден)-2-тиоксотиазолидин-4-он (8б). Выход 92%, желтые кристаллы, т. пл. 189–191°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 3.84 с (1H, CH_3), 4.16 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 6.68 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 7.00 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 7.12 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.8$ Гц), 7.61 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$, $J = 8.8$ Гц), 7.74 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 9.23 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.77, 46.04, 56.05, 115.61, 115.76, 119.33, 125.95, 128.05, 130.02, 133.41, 133.60, 156.44, 161.99, 167.19, 193.43. Найдено, %: С 61.32; Н 4.58; N 3.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.43; Н 4.61; N 3.77.

5-(3,4-Дигидроксибензилиден)-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он (8в). Выход 100%, желто-зеленоватые кристаллы, т. пл. 264–265°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (1H, NCH_2CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 4.15 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 6.67 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.0$ Гц), 6.89 д [1H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, $J = 8.0$ Гц], 7.00 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.1$ Гц), 7.03–7.12 м [2H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$], 7.60 с (1H, $=\text{CH}$), 9.28 с (1H, OH), 9.52–10.13 с [2H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 32.43, 46.63, 116.42, 117.61, 117.84, 118.40, 125.49, 126.44, 128.75, 130.69, 135.22, 147.24, 150.66, 157.09, 167.88, 194.15. Найдено, %: С 57.96; Н 3.97; N

3.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.89; Н 4.05; N 3.75.

5-Бензо[1,3]диоксол-5-илметил-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он (8г). Выход 0.32 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 198–200°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 4.16 м (2H, NCH_2CH_2), 6.15 с (2H, OCH_2O), 6.67 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 7.00 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 7.11 д (2H, C_6H_3 , $J = 8.1$ Гц), 7.16 с (1H, C_6H_3), 7.21 д (2H, C_6H_3 , $J = 8.2$ Гц), 7.71 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 9.24 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.76, 46.06, 102.67, 109.80, 110.10, 115.76, 120.02, 127.52, 127.62, 128.03, 130.02, 133.63, 148.81, 150.35, 156.44, 167.14, 193.31. Найдено, %: С 58.88; Н 4.02; N 3.70. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.20; Н 3.92; N 3.63.

5-(4-Хлорбензилиден)-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он (8д). Выход 100%, желтые кристаллы, т. пл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 4.11–4.20 м (2H, NCH_2CH_2), 6.68 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.0$ Гц), 7.00 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.0$ Гц), 7.60 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $J = 8.4$ Гц), 7.64 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $J = 8.4$ Гц), 7.77 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 9.25 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.78, 46.17, 115.82, 123.49, 128.03, 130.06, 131.93, 132.31, 132.74, 136.11, 156.51, 167.10, 193.39. Найдено, %: С 57.66; Н 3.68; N 3.82. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.52; Н 3.75; N 3.73.

5-(2-Хлор-3-фенилаллилиден)-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он (9). Выход 75%, желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 193–195°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 4.15 т (2H, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 6.68 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 6.99 д (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 7.44–7.53 м (3H, C_6H_5), 7.67 с (1H, $\text{CH}=\text{CCl}$), 7.82 д (1H, C_6H_5 , $J = 7.7$, 1.6 Гц), 7.86 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 9.23 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.73, 45.95, 115.77, 124.23, 126.87, 128.01, 129.30, 130.03, 130.49, 130.88, 132.42, 134.03, 141.30, 156.45, 167.14, 194.47. Найдено, %: С 59.95; Н 4.12; N 3.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.77; Н 4.01; N 3.48.

5-(3-Фуран-2-алилиден)-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксотиазолидин-4-он (10). Выход 67%, коричневые кристаллы, т. пл. 176–178°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.78 т (2H, NCH_2CH_2 ,

$J = 8.0$ Гц), 4.12 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 6.61–6.71 м (4Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH} + 2\text{Fu}$), 6.95 д (1Н, Fu, $J = 3.3$ Гц), 6.99 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.3$ Гц), 7.28 д (1Н, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$, $J = 14.8$ Гц), 7.51 д (1Н, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$, $J = 11.9$ Гц), 7.89 с (1Н, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 9.26 с (1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.76, 45.98, 113.72, 115.68, 115.75, 121.37, 123.43, 128.05, 130.00, 131.66, 133.33, 146.56, 152.19, 156.43, 166.29, 192.61. Найдено, %: С 60.25; Н 4.33; N 3.86. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 60.48; Н 4.23; N 3.92.

3-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-5-(1Н-индол-3-илметил)-2-тиоксогиазолидин-4-он (11). Выход 97%, коричневые кристаллы, т. пл. 262–263°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.84 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 4.17 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 6.68 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.0$ Гц), 7.02 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.0$ Гц), 7.25 д. т (2Н, индол, $J = 14.7$, 6.9 Гц), 7.51 д (1Н, индол, $J = 7.8$ Гц), 7.90 с (1Н, $\text{CH}=\text{}$), 7.95 д (1Н, индол, $J = 7.4$ Гц), 8.06 с (1Н, индол), 9.24 с (1Н, OH), 12.37 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.83, 45.98, 111.52, 113.01, 114.79, 115.74, 118.95, 121.97, 123.82, 126.56, 127.17, 128.15, 130.00, 131.06, 136.84, 156.40, 166.85, 192.51. Найдено, %: С 63.23; Н 4.25; N 7.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 63.14; Н 4.24; N 7.36.

5-[5-(4-Хлорфенил)фуран-2-илметил]-3-[2-(4-гидроксифенил)этил]-2-тиоксогиазолидин-4-он (12а). Выход 100%, оранжевые кристаллы, т. пл. 203–205°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 7.6$ Гц), 4.15 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 6.67 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.2$ Гц), 6.99 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.3$ Гц), 7.36 с (2Н, Fu), 7.60–7.65 м (3Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl} + \text{CH}=\text{}$), 7.84 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $J = 8.2$ Гц), 9.25 с (1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.79, 45.98, 111.24, 115.76, 118.54, 119.13, 123.45, 126.40, 127.79, 128.03, 129.83, 130.01, 134.15, 149.86, 156.45, 157.21, 166.66, 193.99. Найдено, %: С 60.05; Н 3.58; N 3.11. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.79; Н 3.65; N 3.17.

3-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-2-тиоксо-5-[5-(2-трифторфенил)фуран-2-илметил]гиазолидин-4-он (12). Выход 98%, желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.82 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 4.16 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 7.5$ Гц), 6.67 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.3$ Гц), 6.99 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.2$ Гц), 7.08 д (1Н, Fu, $J = 3.7$ Гц), 7.39 д (1Н, Fu, $J = 3.6$ Гц), 7.66 с

(1Н, $\text{CH}=\text{}$), 7.71 т (1Н, 1Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $J = 7.1$ Гц), 7.81–7.90 м (3Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 9.25 с (1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.36, 45.62, 114.43 к ($J = 2.8$ Гц), 115.33, 118.17, 119.68, 122.38, 123.80 к ($J = 273.5$ Гц), 125.50 к ($J = 31.0$ Гц), 127.11 к ($J = 5.7$ Гц), 127.33 к ($J = 1.7$ Гц), 127.61, 129.59, 130.03, 130.50, 133.17, 150.23, 154.58, 156.02, 166.42, 193.79. Найдено, %: С 58.25; Н 3.44; N 3.02. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.10; Н 3.39; N 2.95.

3-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-2-тиоксо-5-[5-(3-трифторфенил)фуран-2-илметил]гиазолидин-4-он (12d). Выход 71%, желтые кристаллы, т. пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.83 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 4.16 т (2Н, NCH_2CH_2 , $J = 8.0$ Гц), 6.67 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.3$ Гц), 7.00 д (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, $J = 8.4$ Гц), 7.38 д (1Н, Fu, $J = 3.6$ Гц), 7.56 д (1Н, Fu, $J = 3.8$ Гц), 7.66 с (1Н, $\text{CH}=\text{}$), 7.76–7.84 м (2Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 8.11 д (1Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$, $J = 7.3$ Гц), 8.17 с (1Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$), 9.25 с (1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 31.36, 45.59, 111.68, 115.33, 118.01, 119.38, 120.80 к ($J = 3.7$ Гц), 122.71, 123.91 к ($J = 272.6$ Гц), 125.36 к ($J = 3.6$ Гц), 127.59, 127.81, 129.49, 129.58, 130.10 к ($J = 32.0$ Гц), 130.56, 149.77, 155.99, 156.03, 166.25, 193.50. Найдено, %: С 58.14; Н 3.36; N 2.96. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58.10; Н 3.39; N 2.95.

Биологические испытания. Изучение влияния на протекание экссудативной фазы воспаления проводили на основе каррагининовой модели воспалительного отека лап белых крыс линии Вистар разного пола весом 180–250 г. Животные были разделены на 9 групп по пять крыс на группу. Одну группу держали в качестве контроля, а оставшиеся 8 групп (тестовые группы) использовали для определения противовоспалительной активности Диклофенака и 7 исследуемых соединений. Перед экспериментом крыс содержали в стандартных условиях освещенности и температуры на стандартной диете. Стандартное лекарственное средство Диклофенак (10 мг/кг массы тела) и тест-соединения (50 мг/кг массы тела) суспендировали в воде с добавлением Твина 80 и вводили внутривентриально. Через 30 мин 0.1 мл 2%-ного раствора каррагинина в физиологическом растворе вводили под подошвенную область правой задней лапы каждой крысы. Через 4 ч после введения каррагинана объем отека лапы (в мл) измеряли с помощью водяного плетизмометра и сравнивали уменьшение отека лапы в испытуемых группах по сравнению с кон-

трольной группой. Результаты уменьшения отека лапы выражали как среднее \pm стандартное отклонение и сравнивали статистически с контрольной группой с использованием t-критерия Стьюдента.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xu L.L., Zheng C.J., Sun L.P., Miao J., Piao H.R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 48. P. 174. doi 10.4172/2161-0444.1000177
- Jin X., Zheng C.J., Song M.X., Wu Y., Sun L.P., Li Y.J., Yu L.J., Piao H.R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 56. P. 203. doi 10.2174/1874842201502010040
- Зименковский Б.С., Куцык Р.В., Лесык Р.Б., Матийчук В.С., Обушак Н.Д., Клюфинская Т.И. // *ХФЖ.* 2006. Т. 40. № 6. С. 13; Zimenkovskii B.S., Kutsyk R.V., Lesyk R.B., Matyichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I. // *Pharm. Chem. J.* 2006. Vol. 40. N 6. P. 303. doi 10.1007/s11094-006-0115-6
- Sawaguchi Y., Yamazaki R., Nishiyama Y., Sasai T., Mae M., Abe A., Yaegashi T., Nishiyama H., Matsuzaki T. // *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37. N 8. P. 4051. doi 10.18632/oncotarget.3139
- Vatolin S., Phillips J.G., Jha B.K., Govindgari S., Hu J., Grabowski D., Parker Y., Lindner D.J., Zhong F., Distelhorst C.W., Smith M.R., Cotta C., Xu Y., Chilakala S., Kuang R.R., Tall S., Reu F.J. // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76. N 11. P. 3340. doi 10.1158/0008-5472
- Huang M.J., Cheng Y.C., Liu C.R., Lin S., Liu H.E. // *Exp. Hematol.* 2006. Vol. 34. N 11. P. 1480. doi 10.3892/ol.2014.2277
- Dago C.D., N'laAmbeu C., Coulibaly W.K., Békro Y.A., Mamyrbekova-Bekro J.A., LeGuével R., Corlu A., Bazureau J. P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53 N 3. P. 341. doi 10.1007/s10593-017-2056-2
- Song Y., Connor, D.T., Doubleday R., Sorenson R.J., Sercel A.D., Unangst P.S., Roth B.D., Gilbertsen R.B., Chan K., Schrier D.J., Guglietta A., Bornemeier D.A., Dyer R.D. // *J Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 1151. doi 10.1021/jm9805081
- El-Miligy M.M., Hazzaa A.A., El-Messmary H., Nasra R.A., El-Hawash S.A.M. // *Bioorg. Chem. Lett.* 2017. Vol. 72. P. 102. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.022
- Powers J.P., Piper D.E., Li Y., Mayorga V., Anzola J., Chen J.M., Jaen J.C., Lee G., Liu J., Peterson M.G., Tonn G.R., Ye O., Walker N.P., Wang Z.J. // *Med. Chem.* 2006. Vol. 49. P. 1034. doi 10.1021/jm050859x
- Lee G., Piper D.E., Wang Z., Anzola J., Powers J., Walker N., Li Y. // *J. Mol. Biol.* 2006. Vol. 357. P. 1051. doi 10.1016/j.jmb.2006.01.032
- Talele T.T., Arora P., Kulkarni S.S., Patel M.R., Singh S., Chudayeu M., Kaushik-Basu N. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 4630. doi 10.1021/jm050855s
- Ramirez M.A., Borja N.L. // *Pharmacotherap.* 2008. Vol. 28. P. 646. doi 10.1592/phco.28.5.646
- Bulic B., Pickhardt M., Khlistunova I., Biernat J., Mandelkow E.M., Mandelkow E., Waldmann H. // *Angew Chem. Int. Ed.* 2007. Vol. 119. N 48. P. 9375. doi 10.1002/ange.200704051
- Tomasic T., Masic L. // *Curr. Med. Chem.* 2009. Vol. 16. N 13. P. 1596. doi 10.2174/092986709788186200
- Kaminsky D., Kryshchysyn A., Lesyk R. // *Drug. Discov.* 2017. Vol. 12. N 12. P. 1233. doi 10.1080/17460441
- Kaminsky D., Kryshchysyn A., Lesyk R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 542. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
- Pokhodylo N., Shyyka O., Matyichuk V. // *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 23. N 5. P. 2426. doi 10.1007/s00044-013-0841-8
- Chaban T., Klenina O., Harkov S., Ogurtsov V., Chaban I., Nektegaev I. // *Pharmacia.* 2017. Vol. 64. N 4. P. 16.
- Klenina O., Chaban T., Zimenkovsky B., Harkov S., Ogurtsov V., Chaban I., Myrko I. // *Pharmacia.* 2017. Vol. 64. N 4. P. 49.
- Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matyichuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. // *Acta Chim. Slovenica.* 2019. Vol. 66. N 1. P. 103. doi 10.17344/acsi.2018.4570
- Походило Н.Т., Савка Р.Д., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. // *ЖОХ.* 2009. Т. 79. Вып. 2. С. 320; Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matyichuk V.S., Obushak N.D. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2009. Vol. 79. N 2. P. 309. doi 10.1134/S1070363209020248
- Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matyichuk V., Gzella A., Lesyk R. // *Tetrahedron.* 2015. Vol. 71. N 50. P. 9501. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
- Chaban T., Klenina O., Chaban I., Ogurtsov V., Harkov S., Lelyukh M. // *Pharmacia.* 2018. Vol. 65. N 2. P. 54.
- Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matyichuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. // *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol. 51. N 52. P. 6822. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
- Pokhodylo N.T., Matyichuk V.S., Obushak M.D. // *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65. N 13. P. 2678. doi 10.1016/j.tet.2009.01.086
- Chaban T.I., Klenina O.V., Zimenkovsky B.S., Chaban I.G., Ogurtsov V.V., Shelepeten L.S. // *Der Pharma Chemica.* 2016. Vol. 8. N 19. P. 534.
- Матийчук В.С., Потопнык М.А., Обушак Н.Д. // *ЖОрХ.* 2008. Т. 44. № 9. С. 1368; Matyichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. // *Russ. J. Org.*

- Chem. 2008. Vol. 44. N 9. P. 1352. doi 10.1134/S1070428008090182
29. Chaban T., Matiychuk V., Ogurtsov V., Chaban I., Harkov S., Nektegaev I. // *Pharmacia*. 2018. Vol. 65. N 4. P. 51.
30. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. // *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70. N 3. P. 720. doi 10.1016/j.tet.2013.11.083
31. Chaban Z., Harkov S., Chaban T., Klenina O., Ogurtsov V., Chaban I. // *Pharmacia*. 2017. Vol. 64. N 3. P. 52.
32. Горак Ю.И., Обушак Н.Д., Матуйчук В.С., Лутвин Р.З. // *ЖОрХ*. 2009. Т. 45. № 4. С. 555; Gorak Yu.I., Obushak N.D., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45. N 4. P. 541. doi 10.1134/S1070428009040125
33. Обушак Н.Д., Лесюк А.И., Горак Ю.И., Матуйчук В.С. // *ЖОрХ*. 2009. Т. 45. № 9. С. 1388; Obushak N.D., Lesyuk A.I., Gorak Y.I., Matiichuk V.S. // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45. N 9. P. 1375. doi 10.1134/S1070428009090103
34. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Горак Ю.И., Матуйчук В.С., Лутвин Р.З. // *ЖОрХ*. 2008. Т. 44. № 11. С. 1712; Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. // *Russ. J. Org. Chem.* 2008. Vol. 44. N 11. P. 1689. doi 10.1134/S1070428008110213
35. Developmental Therapeutics Program. <https://dtp.cancer.gov>
36. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A. J. // *Nat. Cancer Inst.* 1991. Vol. 83. P. 757. doi 10.1093/jnci/83
37. Boyd M.R., Paull K.D. // *Drug Dev. Res.* 1995. Vol. 34. P. 91. doi 10.1002/ddr.430340203
38. Boyd M.R., Teicher B.A. // *Humana Press*. 1997. Vol. 2. P. 23. doi 10.1007/s12028-015-0160-7
39. Shoemaker R.H. // *Nature Rev. Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 813. doi 10.11603/2312-0967
40. Pillai A.D., Rathod P.D., Franklin P.X., Padh H., Vasu K.K., Sudarsanam V. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 317. P. 1067. doi 10.1016/j.bbrc.2004.03.148

Synthesis of 5-(Het)Arylidene-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2-thioxothiazolidine-4-one Derivatives and Study of Their Antitumor and Anti-Inflammatory Activity

V. Ya. Horishny^{a,*}, T. I. Chaban^a, and V. S. Matiychuk^b

^a Danilo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, 79010 Ukraine

^b Ivan Franko National University of Lviv, Lviv, 79005 Ukraine

*e-mail: v_horishny@ukr.net

Received March 12, 2020; revised March 12, 2020; accepted March 19, 2020

The reaction of aromatic and heteroaromatic aldehydes with 3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2-thioxothiazolidin-4-one was studied. A series of new 5-(het)arylidene-3[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2-thioxothiazolidin-4-ones was obtained. For synthesized compounds, antitumor and anti-inflammatory activity was studied. Hit-compounds were identified that exceeded the known comparison drugs in their action.

Keywords: 5-arylidene-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2-thioxothiazolidin-4-ones, antitumor activity, anti-inflammatory activity