

# СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ИЛИДЕН-3-ФУРАН- 2-ИЛМЕТИЛ-2-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-4-ОНА

© 2020 г. В. Я. Горишний<sup>a</sup>, В. С. Матийчук<sup>b</sup>, \*

<sup>a</sup> Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,  
79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69

<sup>b</sup> Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирила и Мефодия 6  
\*e-mail: v\_matyuchuk@ukr.net

Поступила в редакцию 31 мая 2020 г.  
После доработки 06 июня 2020 г.  
Принята к публикации 11 июня 2020 г.

Исследовано взаимодействие 3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-она с ароматическими и гетероциклическими альдегидами. Получено серию неописанных в литературе 5-илиден-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-онов. Установлено, что при действии хлористого тионила на 3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он с хорошим выходом образуется 3,3'-бисфуран-2-илметил-2,2'-дитиоксо[5,5']битазолидинилиден-4,4'-дион, который при обработке цинком в уксусной кислоте превращен в 3,3'-бисфуран-2-илметил-2,2'-дитиоксо[5,5']битазолидинилиден-4,4'-дион. Исследовано противоопухолевые свойства полученных соединений.

**Ключевые слова:** органический синтез, роданин, 2-тиоксотиазолидин-4-он, фуран, тионил хлорид, противоопухолевая активность.

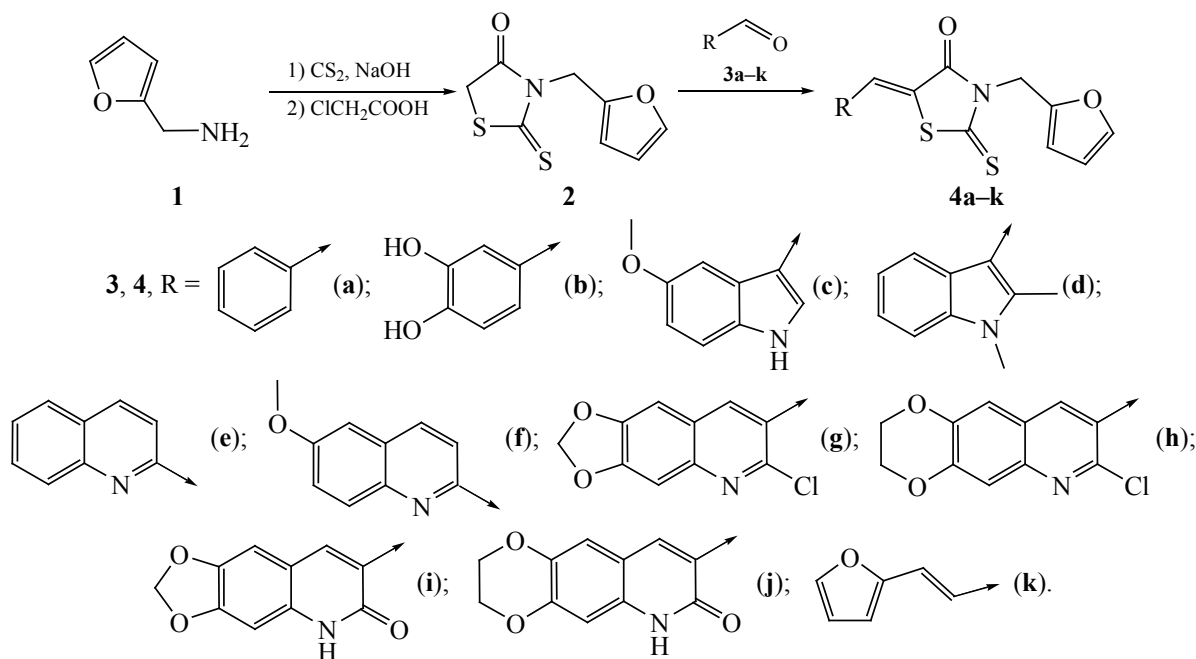
**DOI:** 10.31857/S0514749220090165

Изыскание и внедрение в медицинскую практику высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов является одной из важнейших задач органической и медицинской химии. Результаты современных исследований по химии и биологическому действию производных роданина (2-тиоксотиазолидин-4-она) убедительно свидетельствуют о перспективности данного класса соединений как фармакологически активных агентов с широким спектром биологического действия. Среди указанного типа соединений были идентифицированы соединения-лидеры с антимикробным, противотуберкулезным, противовирусным, антидиабетическим, противовоспалительным, противоопухолевым, противосудорожным и другими действиями. В связи с этим роданиновый цикл принято считать привилегированной структурой в медицинской химии [1–3].

С другой стороны, производные фурана, благодаря своим уникальным физико-химическим, химическим и биологическим свойствам, нашли применение в различных областях химии и технологии и, в частности, в фармацевтике [4–6]. Прежде всего, следует отметить широкий спектр биологической активности природных и синтетических производных фурана, а также его конденсированных аналогов (бензофурана, нафтофуранов, антрафуранов и др.). Все это обуславливает значительный интерес ученых к использованию этого гетероцикла как важного «строительного блока» при создании лекарственных препаратов.

Целью настоящего исследования, которое является продолжением наших работ [7–20] по дизайну биологически активных азаетероциклов, является синтез и изучение противоопухолевых свойств 5-илиденпроизводных 3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-она. Среди этого клас-

Схема 1.



са соединений найдены вещества, которые обладают ценными химиотерапевтическими свойствами. В частности, сообщалось об их противовирусных [21–23], противогрибковых [24], трипаноцидных [25, 26] и противоопухолевых свойствах [27–29].

Целевые 5-илиден-3-фуран-2-илметил-2-тиоксо-1,2,4-тиазолидин-4-оны **4a–k** получены нами взаимодействием 3-фуран-2-илметил-2-тиоксо-1,2,4-тиазолидин-4-она **2** с ароматическими **3a, b** и гетероциклическими **3c–k** альдегидами (схема 1). Указанную реакцию проводили в среде кипящей уксусной кислоты в присутствии безводного ацетата натрия. Исходный роданин **2** синтезирован дитиокарбамидным методом по методике, приведенной в экспериментальной части.

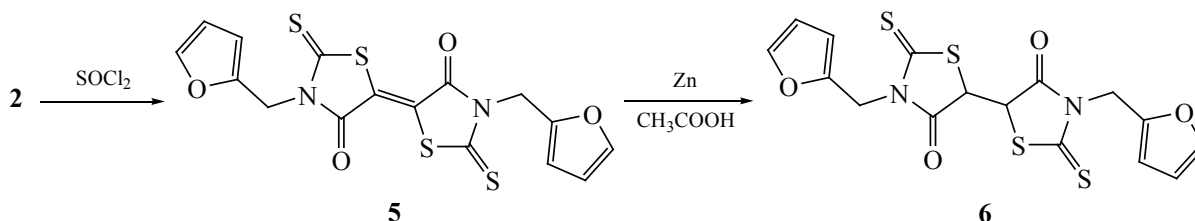
Строение полученных производных **4a–k** доказано с помощью ПМР спектроскопии. В их спектрах имеются сигналы всех протонов в областях,

которые соответствуют предложенной структуре. В частности, сигналы метиленовой группы находятся при 5.19–5.26 м.д., а метилиденового протона в 5 положении роданинового цикла – при 7.67–8.19 м.д. Последний факт свидетельствует о Z-конфигурации соединений **4a–k**.

Нами также установлено, что при обработке 3-фуран-2-илметил-2-тиоксо-1,2,4-тиазолидин-4-она **2** хлористым тионил происходит его окисление с образованием 3,3'-бисфуран-2-илметил-2,2'-дитиоксо[5,5']битазолидинилиден-4,4'-диона **5**. Соединение **5** легко восстанавливается при действии цинка в уксусной кислоте до 3,3'-бисфуран-2-илметил-2,2'-дитиоксо[5,5']битазолидинил-4,4'-диона **6** (схема 2).

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно меж-

Схема 2.



Цитотоксичность синтезированных соединений в концентрации  $10^{-5}$  М на 60 линиях раковых клеток.

Соединение	Митотическая активность на 60 линиях, GP %		Наиболее чувствительные линии (линия рака/тип), GP, %
	средняя	диапазон	
<b>4b</b>	69.33	20.59–109.83	HCT-15 (Эпителиальный рак кишечника) 20.59 CCRF-CEM (Лейкемия) 25.46 HCT-116 (Эпителиальный рак кишечника) 29.57 OVCAR-3 (Меланома) 30.41 NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) 32.26 MDA-MB-435 (Меланома) –32.74 A498 (Рак почек) –9.18
<b>4c</b>	36.17	–32.74÷89.04	SNB-75 (Рак ЦНС) 1.19 MDA-MB-468 (Рак молочной железы) 3.03 BT-549 (Рак молочной железы) 7.24
<b>4d</b>	93.06	55.04–111.42	A498 (Рак почек) 55.04
<b>4e</b>	88.94	50.37–133.54	SNB-75 (Рак ЦНС) 50.37
<b>4f</b>	94.72	84.88–115.54	K-562 (Лейкемия) 84.88
<b>4g</b>	93.70	67.65–116.34	K-562 (Лейкемия) 67.65
<b>4h</b>	92.72	57.04–127.71	HOP-92 (Рак ЦНС) 57.04
<b>4i</b>	83.53	29.53–131.64	SN12C (Рак почек) 29.53 SNB-75 (Рак ЦНС) 32.96 HCT-116 (Эпителиальный рак кишечника) 50.32
<b>4j</b>	93.70	67.65–106.86	K-562 (Лейкемия) 67.65
<b>4k</b>	99.19	67.55–141.65	SNB-75 (Рак ЦНС) 67.55
<b>5</b>	92.18	50.13–129.58	MCF7 (Рак молочной железы) 50.13 SR (Лейкемия) 54.84

дународной научной программы Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [30–33] *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека (в том числе лейкемии, немелкоклеточного рака легких, ЦНС, яичников, молочной железы, простаты, почек, эпителиального рака кишечника, меланомы). Ее исследовали в концентрации веществ  $10^{-5}$  моль/л. Количественным критерием активности соединений был рассчитан процент роста клеток линий рака (GP, %) по сравнению с контролем [30–33]. Результаты исследования приведены в таблице.

Как показал эксперимент, полученные соединения обладают противоопухолевой актив-

ностью разного уровня. В частности, 5-(3,4-дигидроксидбензилиден)производное **4b**, проявив в общем умеренное противоопухолевое действие, выражено угнетает рост клеток линий HCT-15 и HCT-116 эпителиального рака кишечника. 5-Индолидензамещённые **4c**, **d** высокоактивны в отношении линии A-498 рака почек и линий BT-549 и MDA-MB-468 рака молочной железы, а наиболее высокий показатель цитотоксического действия зафиксирован у соединения **4c** в отношении линии MDA-MB-435 меланомы (GP = –32.74%). В то же время 5-хинолинзамещённые **4e–j** и 5-фуран-2-илаллилиденпроизводное **5k** характеризуются в общем невысоким уровнем цитотоксического действия на большинство раковых клеток, однако избирательную чувствительность к указанным соединениям проявили линия SNB-75

рака ЦНС и линия К-562 лейкемии. Умеренным противоопухолевым действием в отношении линии MCF7 рака молочной железы и линии SR лейкемии обладает битиазолидиновое производное **5**.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Varian Mercury VX-400 (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС.

**3-Фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он.** В круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником, помещали 9.7 г (0.1 моль) фурфуриламина и охлажденный раствор 5.6 г (0.1 моль) КОН в 30 мл воды и при перемешивании, в течение 15 мин, добавляли 8.4 г 0.11 моль  $\text{CS}_2$ . Перемешивание продолжали еще 30 мин, после чего добавляли раствор 10.4 г (0.11 моль) монохлоруксусной кислоты, предварительно нейтрализованный 9.3 г (0.11 моль) гидрокарбоната натрия в 60 мл воды. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 4 сут, к раствору прибавляли 50 мл концентрированной HCl и нагревали при температуре  $95^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали с изопропанола. Выход 80%, т.пл.  $72\text{--}74^\circ\text{C}$  ( $73\text{--}74^\circ\text{C}$  [34]).

**Общая методика синтеза 5-илиден-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-онов 4а-к.** В круглодонную колбу с обратным холодильником растворяли 0.64 г (3 ммоль) 3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-она (**2**), 3.6 ммоль соответствующего альдегида **3а-к** и 0.25 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия в 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 1.5–2 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой, водой, высушивали и перекристаллизовывали с уксусной кислоты или смеси ДМФА–уксусная кислота.

**5-Бензилиден-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он (4а).** Выход 89%, т.пл.  $135\text{--}136^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.23 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.38–6.46 м (2H, фуран), 7.50–7.60 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$  + фуран), 7.63–7.67 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.86 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Найдено, %: C 59.89; H 3.61; N 4.72.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 59.78; H 3.68; N 4.65.

**5-(3,4-Дигидроксibenзилиден)-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он (4б).** Выход

60%, т.пл.  $224\text{--}225^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.21 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.40 с (2H, фуран), 6.40 с (2H, фуран), 6.89 д (1H, фуран,  $J$  7.9 Гц), 7.05 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 7.59 с (1H, Ar), 7.67 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Найдено, %: C 53.91; H 3.40; N 4.11.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 54.04; H 3.33; N 4.20.

**3-Фуран-2-илметил-5-(5-метокси-1H-индол-3-илметилен)-2-тиоксотиазолидин-4-он (4с).** Выход 60%, т.пл.  $227\text{--}229^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.83 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.24 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.41 д (2H, фуран,  $J$  3.5 Гц), 6.88 дд (1H, фуран,  $J$  8.8, 2.2 Гц), 7.39 д (1H, индол,  $J$  8.8 Гц), 7.54 д (1H, индол,  $J$  2.1 Гц), 7.59 с (1H, индол), 7.84 с (1H, индол), 8.19 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 12.30 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.36; H 3.81; N 7.56.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 58.47; H 3.89; N 7.49.

**5-(1,2-Диметил-1H-индол-3-илметилен)-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он (4д).** Выход 68%, т.пл.  $179\text{--}180^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.74 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.24 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.41 с (2H, фуран), 6.92 д (1H, фуран,  $J$  8.8 Гц), 7.32 с (1H, индол), 7.48 д (1H, индол,  $J$  8.9 Гц), 7.58 с (1H, индол), 7.76 с (1H, индол), 8.02 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Найдено, %: C 62.05; H 4.29; N 7.49.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 61.93; H 4.38; N 7.60.

**3-Фуран-2-илметил-5-хинолин-2-илметилен-2-тиоксотиазолидин-4-он (4е).** Выход 70%, т.пл.  $198\text{--}200^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.26 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.42 с (2H, фуран), 7.59 с (1H, фуран), 7.65–7.72 м (1H, хинолин), 7.81–7.88 м (1H, хинолин), 7.95–8.03 м (3H,  $\text{CH}=\text{}$  + хинолин), 8.16 д (1H, хинолин,  $J$  8.6 Гц), 8.49 д (1H, хинолин,  $J$  7.0 Гц). Найдено, %: C 61.45; H 3.36; N 7.86.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 61.34; H 3.43; N 7.95.

**3-Фуран-2-илметил-5-(6-метоксихинолин-2-илметилен)-2-тиоксотиазолидин-4-он (4ф).** Выход 85%, т.пл.  $226\text{--}227^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.93 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.26 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.41 с (2H, фуран), 7.40 д (1H, фуран,  $J$  2.2 Гц), 7.47 д (1H, хинолин,  $J$  9.2 Гц), 7.58 с (1H хинолин), 7.89–7.92 м (3H,  $\text{CH}=\text{}$  + хинолин), 8.04 д (1H, хинолин,  $J$  9.2 Гц). Найдено, %: C 59.78; H 3.60; N 7.24.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 59.67; H 3.69; N 7.32.

**5-(6-Хлоро-[1,3]диоксо[4,5-*g*]-хинолин-7-илметилен)-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиа-**

**золидин-4-он (4g).** Выход 90%, т.пл. 220–221°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.25 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.27 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.44 д (2H, фуран,  $J$  7.8 Гц), 7.34 с (1H фуран), 7.60 с (1H, хинолин), 7.63 с (1H, хинолин), 7.90 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.27 с (1H, хинолин). Найдено, %: С 52.79; Н 2.51; N 6.38.  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 52.96; Н 2.57; N 6.50.

**5-(7-Хлоро-2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-*g*]-хинолин-8-илметил)-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он (4h).** Выход 99%, т.пл. 222–223°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.41 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.43 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.26 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.44 д (2H, фуран,  $J$  7.9 Гц), 7.37 с (1H, фуран), 7.60 с (1H, хинолин), 7.74 с (1H, хинолин), 7.93 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.34 с (1H, хинолин). Найдено, %: С 54.11; Н 2.90; N 6.42.  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 53.99; Н 2.95; N 6.30.

**7-(3-Фуран-2-илметил-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиденметил)-5H-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-6-он (4i).** Выход 97%, т.пл. > 270°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.21 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.14 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.40 с (2H, фуран), 6.81 с (1H, хинолин), 7.25 с (1H, фуран), 7.57 с (1H, хинолин), 7.68 с (1H, хинолин), 8.14 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 12.12 с (1H, NH). Найдено, %: С 55.46; Н 2.99; N 6.68.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 55.33; Н 2.93; N 6.79.

**8-(3-Фуран-2-илметил-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиденметил-2,3-дигидро-6H-[1,4]диоксина[2,3-*g*]хинолин-7-он (4j).** Выход 99%, т.пл. > 270°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.27 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  3.5 Гц), 4.35 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  3.9 Гц), 5.21 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.39 с (2H, фуран), 6.76 с (1H, хинолин), 7.29 с (1H, фуран), 7.58 с (1H, хинолин), 7.68 с (1H, хинолин), 8.15 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 11.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.45; Н 3.26; N 6.34.  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 56.33; Н 3.31; N 6.57.

**5-(3-Фуран-2-илаллилиден)-3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-он (4k).** Выход 84%, т.пл. 178–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.19 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.39 д (2H, фуран,  $J$  3.7 Гц), 6.61–6.74 м (2H, фуран), 6.95 д (1H, фуран,  $J$  2.6 Гц), 7.28 д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  14.9 Гц), 7.52–7.61 м (2H,  $\text{CH} + \text{фуран}$ ), 7.87 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Найдено, %: С 56.85; Н 3.54; N 4.35.  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 56.77; Н 3.49; N 4.41.

**3,3'-Бисфуран-2-илметил-2,2'-дитиоксо-[5,5']битазолидинилиден-4,4'-дион (5).** В круглодонной колбе с обратным холодильником растворяли 2.1 г (10 ммоль) 3-фуран-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-она (2) в 5 мл безводного толуола при нагревании, прибавляли 2.4 г (20 ммоль)  $\text{SOCl}_2$  и реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Затем охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали толуолом, петролейным эфиром, высушивали и перекристаллизовывали с ДМФА. Выход 74%, т.пл. 258–260°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.23 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.41 с (2H, фуран), 6.45 д (2H, фуран,  $J$  3.1 Гц), 7.59 с (2H, фуран). Найдено, %: С 45.56; Н 2.31; N 6.58.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ . Вычислено, %: С 45.48; Н 2.39; N 6.63.

**3,3'-Бисфуран-2-илметил-2,2'-дитиоксо-[5,5']битазолидинил-4,4'-дион (6).** В круглодонной колбе, оснащенной обратным холодильником, растворяли при нагревании 0.42 г (1 ммоль) соединения 5 в смеси ДМФА– $\text{CH}_3\text{COOH}$  (2:1) и к горячему раствору при перемешивании прибавляли 0.4 г цинковой пыли, медленно нагревали до кипения и продолжали перемешивание без нагревания в течение 10 мин, фильтровали и к фильтрату прибавляли 100 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали, поочередно, с разбавленной уксусной кислоты и смеси бензол–петролейный эфир. Выход 67%, т.пл. 140°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.07 д (2H, 2CH,  $J$  4.4 Гц), 5.55 с (4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.36 с (2H, фуран), 6.39 с (2H, фуран), 7.56 с (2H, фуран). Масс-спектр (ESI-MS),  $m/z$ : 446.8 [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: 45.38; Н 2.78; N 6.51.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$ . Вычислено, %: 45.27; Н 2.85; N 6.60.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
2. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
3. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031

4. Лукевич Е., Демичева Л. *ХГС*. **1993**, *3*, 291–321. [Lukevits E., Demicheva L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 243–267.] doi 10.1007/BF00531499
5. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*. 4th Edn. Stuttgart, New York: Thieme, **2001**.
6. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. В двух частях. Ч. I. 12-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, **1998**.
7. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
8. Tupys A., Kalemkiewicz J., Ostapiuk Y., Matiichuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 2233–2242. doi 10.1007/s10973-016-5784-0
9. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 9501–9508. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
10. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ЖОХ*. **2009**, *79*, 320–325. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 309–314.] doi 10.1134/S1070363209020248
11. Матийчук В.С., Потопнык М.А., Обушак Н.Д. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1368–1376. [Matiichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1352–1361.] doi 10.1134/S1070428008090182
12. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matiychuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6822–6824. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
13. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2678–2683. doi 10.1016/j.tet.2009.01.086
14. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2009**, *45*, 140. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 121–122.] doi 10.1007/s10593-009-0238-2
15. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis*. **2009**, *16*, 2741–2748. doi 10.1055/s-0029-1216875
16. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2009**, *4*, 612–618. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 483–488.] doi 10.1007/s10593-009-0287-6
17. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis*. **2009**, *8*, 1297–1300. doi 10.1055/s-0028-1087992
18. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1712–1716. [Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1689–1694.] doi 10.1134/S1070428008110213
19. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ХГС*. **2008**, *8*, 1166–1171. [Obushak M.D., Matiychuk V.S., Lytvyn R.Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 936–940.] doi 10.1007/s10593-008-0135-0
20. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. *Acta Chim. Slov.* **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acs.2018.4570
21. Rawal R.K., Tripathi R.K., Katti S.B., Pannecouque C., De Clercq E. *Med. Chem.* **2007**, *3*, 355–363. doi 10.2174/157340607781024393
22. Rawal R.K., Prabhakar Y.S., Katti S.B., De Clercq E. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6771–6776. doi 10.1016/j.bmc.2005.07.063
23. Rawal R.K., Tripathi R., Kulkarni S., Paranjape R., Katti S.B., Pannecouque C., De Clercq E. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2008**, *72*, 147–154. doi 10.1111/j.1747-0285.2008.00683.x
24. Marques G.H., Kunzler A., Bareño V.D., Drawanz B.B., Mastelloto H.G., Leite F.R., Nascimento G.G., Nascente P.S., Siqueira G.M., Cunico W. *Med. Chem.* **2014**, *10*, 355–360. doi 10.2174/15734064113099990030
25. Spinks D., Smith V., Thompson S., Robinson D.A., Luksch T., Smith A., Torrie L.S., McElroy S., Stojanovski L., Norval S., Collie I.T., Hallyburton I., Rao B., Brand S., Brenk R., Frearson J.A., Read K.D., Wyatt P.G., Gilbert I.H. *ChemMedChem*. **2015**, *10*, 1821–1836. doi 10.1002/cmde.201500301
26. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Karpenko O., Grelhier P., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 245–254. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.103
27. Appalanaidu K., Kotcherlakota R., Dadmal T.L., Bollu V.S., Kumbhare R.M., Patra C.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5361–5368. doi 10.1016/j.bmcl.2016.08.013
28. Kaminsky D., den Hartog G.J.M., Wojtyra M., Lelyukh M., Gzella A., Bast A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 180–195. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.011
29. Selvam T.P., Karthick V., Kumar P.V., Ali M.A. *Drug Discov. Ther.* **2012**, *6*, 198–204. doi:10.5582/ddt.2012.v6.4.198
30. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A., Gray-Goodrich M., Campbell H., Mayo J., Boyd M. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766. doi 10.1093/jnci/83.11.757

31. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
32. Boyd M.R. *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*. Ed. B.A. Teicher. Totowa: Humana Press. **1997**, 23–42.
33. Shoemaker R.H. *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951
34. Крус К., Масяс А., Белецкая И.П. *ЖОрХ.* **1988**, *24*, 2024–2026.

## Synthesis and Anticancer Properties of New 5-Yliden-3-furan-2-ylmethyl-2-thioxothiazolidin-4-one Derivatives

V. Ya. Horishny<sup>a</sup> and V. S. Matiychuk<sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarskaya 69

<sup>b</sup> Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla and Mefodia 6

\*e-mail: v\_matiychuk@ukr.net

Received May 31, 2020; revised June 6, 2020; accepted June 11, 2020

The reaction of 3-furan-2-ylmethyl-2-thioxothiazolidin-4-one with aromatic and heterocyclic aldehydes was studied. A series new of 5-yliden-3-furan-2-ylmethyl-2-thioxothiazolidin-4-ones has been prepared. It has been established that 3-furan-2-ylmethyl-2-thioxothiazolidin-4-one reacts with thionyl chloride to form 3,3'-bisfuran-2-ylmethyl-2,2'-dithioxo[5,5']bitiazolidinylidene-4,4'-dione, which by treating with zinc in acetic acid, was converted into 3,3'-bisfuran-2-ylmethyl-2,2'-dithioxo[5,5']bitiazolidinyl-4,4'-dion. The antitumor properties of the obtained compounds were investigated.

**Keywords:** organic synthesis, rhodanin, 2-thioxothiazolidin-4-one, furan, thionyl chloride, anticancer activity