



УДК 615.012.1:547.789.1

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.4.11641>**СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ 1-ТЮКСО-9,10А-ДИГІДРОПІРОЛО[3,4-*b*]КАРБАЗОЛ-3,10-ДІОНІВ****А. П. Крищишин-Дилевич***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**kryshchysyn.a@gmail.com*

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
29.10.2020Після доопрацювання / Revised:
02.11.2020Прийнято до друку / Accepted:
09.11.2020**Ключові слова:**органічний синтез;
індол;
тіогідантоїн;
протипухлинна активність.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Дизайн та синтез нових конденсованих молекул на основі індольного та тіогідантоїнового (2-тіоксоімідазолідин-4-онового) циклів як потенційних «лікоподібних сполук». Дослідження їхньої протипухлинної активності.**Матеріали і методи.** Органічний синтез, спектроскопія ЯМР, фармакологічний скринінг.**Результати й обговорення.** Взаємодією 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-карбонових кислот із тіогідантоїном у середовищі ацетатної кислоти при нагріванні одержано конденсовані тетрациклічні 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діони. У реакції метил-3-форміліндолін-2-карбоксилату із 2-тіогідантоїном утворюється метиловий естер 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-2-карбонової кислоти. Антипроліферативну активність синтезованих сполук вивчали в концентрації 10⁻⁵ М на панелі ракових клітин.**Висновки.** Опрацьовано ефективний метод синтезу 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діонів. Встановлено помірний ефект синтезованих сполук щодо лінії раку нирок UO-31.

Вступ. Система індолу належить до есенціальних фрагментів різних синтетичних і півсинтетичних лікарських засобів та біологічно активних речовин [1]. Серед різноманітних фармакологічно привабливих нітрогеновмісних гетероциклічних молекул сполуки із фрагментами індолу та його похідних представляють широко розповсюджений клас біологічно активних речовин природного походження [2–4]. Останнім часом індоловмісні похідні приваблюють медичних хіміків як потенційне джерело протипухлинних агентів [5, 6], зокрема інгібіторів полімеризації тубуліну [7]. Прикладами лікарських засобів, які вміщують індольний цикл, є алкілюючий агент для лікування раку сечового міхура Апазіквон (Apaiziquone), а також Панабінонат (Panabinostat) для терапії множинної мієломи [8]. Крім того, встановлено високу протипаразитарну ак-

тивність тіазол/тіазолідинон-феніліндол/імідазотіадіазольних гібридних молекул [9], а серед 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іл)-1*H*-індол-карбонових кислот виявлено високоактивний метиловий естер 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-2-карбонової кислоти, що інгібував ріст різних ракових ліній у мікро- та субмікромолярних концентраціях [10]. У свою чергу, похідні (тіо)гідантоїну також становлять значний інтерес для медичної хімії і їх вивчають як потенційні протипухлинні агенти. Так, 5-заміщені 2-тіогідантоїни (2-тіоксо-4-імідазолідин-4-они) селективно інгібували мутовані форми ізоцитрат дегідрогенази, що трапляються в деяких видах раку [11], імідазолідин-2,4-діони (гідантоїни) описані як потенційні інгібітори протеїнів Bcl-2 родини [12].

Таким чином, у рамках гібрид-фармакофорного підходу – поєднання різних фармакофорів або хімічних груп, які відповідають за біологічну відповідь організму – здійснено дизайн молекул, що вміщують цикли індолу та тіогідантоїну як потенційних «лікопідних сполук».

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи застосовано традиційні методи органічного синтезу. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400, розчинник $\text{DMSO-}d_6$, стандарт – тетраметилсилан. Перебіг реакції та чистоту синтезованих сполук перевіряли методом тонкошарової хроматографії (алюмінієві пластинки Merck Silica Gel 60 F254).

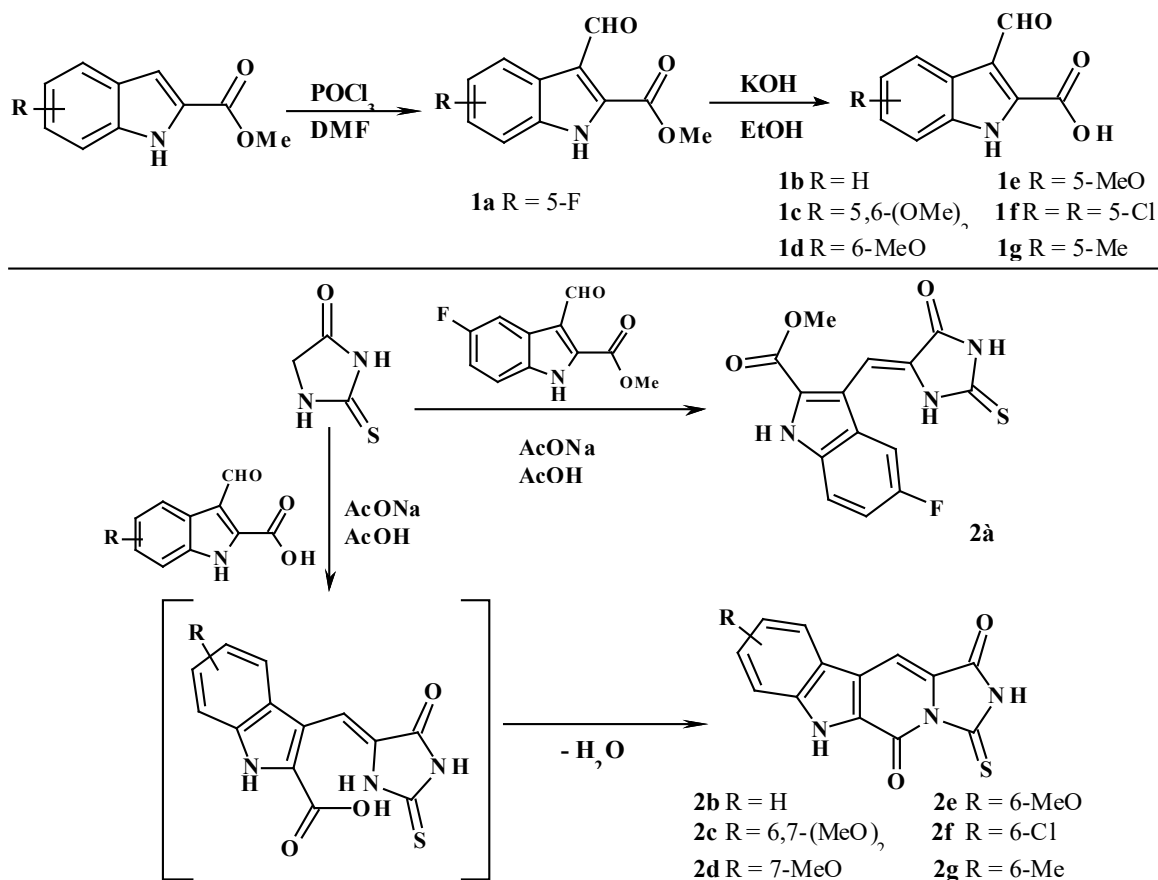
Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) – *DTP NCI (Developmental Therapeutic Program)* [13–16], яка полягала в тестуванні на 57–60 лініях ракових клітин, в тому числі лейкемії, недрібноклітинного раку легень, раку товстої кишки, раку ЦНС, меланоми, раку яєчників, раку нирок, раку простати та раку молочної залози. Досліджувані сполуки додавали в концентрації 10^{-5} М до культур клітин та інкубували впродовж 48 год. Визначення кінцевої точки проводили за допомогою барвника – сульфородаміну Б. Результати для кожної сполуки виражали як від-

соток росту (Growth percent, GP%) клітин відносно росту контрольних клітин без досліджуваних зразків.

Результати й обговорення. Вихідний 2-метоксикарбоніліндол-3-карбальдегід **1a** синтезовано із відповідних індолів у реакції Вільсмаєра-Хаака форрмлюванням POCl_3 та *N,N*-диметилформамідом [10]. 3-Форміліндол-2-карбонові кислоти **1b-g** отримано в реакціях гідролізу відповідних 2-метоксикарбоніліндол-3-карбоксальдегідів за відомим методом [17].

Для оцінки можливості утворення аддуктів 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-карбонових кислот та тіогідантоїну їх вводили в реакцію в еквімолярному співвідношенні в середовищі ацетатної кислоти при нагріванні впродовж 4–5 год. У результаті цієї реакції утворилися конденсовані тетрациклічні 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діони **2b-g**. Цікаво, що при взаємодії метил-3-форміліндолін-2-карбоксилату **1a** із 2-тіогідантоїном проходить конденсація Кньовенагеля з утворенням метилового естеру 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-2-карбонові кислоти **2a**; циклізація не відбувається, ймовірно, через наявність естерної групи.

Скринінгові дослідження сполук проводились *in vitro* на 57-60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично увесь спектр онкологічних захворювань



людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишечника, нирок, простати і ЦНС, а також лінії лейкемії та меланоми), при дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л та визначенні відсотка росту клітин (GP, %) порівняно з контролем (табл.). Загалом 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діони **2b-g** не показали суттєвих рівнів інгібування росту ракових ліній. Слід виділити помірно чутливу лінію раку нирок UO-31 до дії всіх тестованих спо-

лук. Цікаво, що заміна тіазольного гетероциклу на імідазольний у 5-флюоро-3-[(5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-4-іліден)метил]-1*H*-індол-2-карбоксилаті **2a** призвела майже до повної втрати активності, оскільки його аналог метиловий естер 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-2-карбонової кислоти в аналогічному експерименті спричиняв інгібування росту всієї панелі ракових клітин більш ніж на 80 % [10].

Таблиця

Протипухлинна активність синтезованих сполук (10^{-5} М)

Сполука	GP _{mean} , % (середнє значення)	Діапазон GP, %	Найчутливіші лінії клітин / GP, %
2a	100,74	72,07 – 118,51	UO-31 (рак нирок) / 72,07
2c	99,29	78,25 – 107,98	UO-31 (рак нирок) / 78,25
2f	99,26	71,77 – 112,47	HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) / 88,53 UO-31 (рак нирок) / 71,77
2g	99,36	79,33 – 114,03	UO-31 (рак нирок) / 79,33

Висновки. 1. Встановлено, що взаємодія 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-карбонових кислот із тіогідантоїном призводить до утворення тетрациклічних 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діонів. Доведено, що в аналогічних умовах реакція метил-3-форміліндолін-2-карбоксилату з тіогідантоїном проходить без циклізації з утворенням відповідного 5-іліденпохідного.

2. Виявлено, що синтезовані 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діони проявляють помірну активність до лінії раку нирок UO-31.

Експериментальна частина

Вихідні 2-метоксикарбоніл-індол-3-карбоксалдегід **1a** та 3-форміл-індол-2-карбонові кислоти **1b-g** синтезовано за раніше описаним методом [10].

Загальна методика синтезу 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-карбонової кислоти **2a та 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діонів **2b-g**.**

Суміш відповідної 3-форміл-1*H*-індол-2-карбонової кислоти **1a-g** (0,01 моль) та 2-тіоксо-4-імідазолідин-4-ону (0,01 моль) у середовищі ацетатної кислоти (20 мл) та присутності натрію ацетату (0,01 моль) нагрівали із зворотним холодильником впродовж 3 год. Отриманий осад відфільтровують та кристалізують із суміші ДМФА/етанол.

Метиловий естер 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-5-іліденметил)-1*H*-індол-2-карбонової кислоти **2a.** Вихід 87 %, Тпл. 268–270 °С. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 3,89 (с, 3H, CH₃), 7,24 (д, 1H, аром.), 7,48-7,54 (м, 2H, аром.), 8,13 (с, 1H, CH=), 8,99 (с, 1H, NH), 9,36 (шс, 1H, NH), 12,59 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆), δ: 52,7 (ОСН₃), 106,4 (д, 6-С_{інд}, J_{CF} = 23,4 Гц), 114,7 (7-С_{інд}),

115,4, 116,5, 123,7, 124,4, 127,7, 131,8, 133,7, 156,1, 161,3, 175,5, 180,4.

1-Тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діон **2b.** Вихід 88 %, Тпл. 282–284 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 2,48 (с, 1H), 7,17 (т, 1H, аром.), 7,32 (т, 1H, аром.), 7,51 (д, 1H, J = 8,2 Гц, аром.), 7,76 (д, 1H, J = 8,1 Гц, аром.), 8,26 (с, 1H, CH=), 8,95 (шс, 1H, NH), 12,33 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 113,7, 116,0, 121,1, 122,2, 124,5, 124,9, 125,5, 127,7, 130,9, 136,8, 162,9, 175,7, 180,6.

6,7-Диметокси-1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діон **2c.** Вихід 70 %, Тпл. 285–286 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 3,79 (с, 6H, 2 O-CH₃), 6,97 (с, 1H, аром.), 7,14 (с, 1H, аром.), 8,31 (с, 1H, CH=), 8,99 (шс, 1H, NH), 12,05 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 55,5, 55,7, 94,8, 102,6, 115,3, 117,1, 125,1, 129,2, 131,3, 145,6, 149,3, 162,6, 175,2, 180,2, 180,3.

7-Метокси-1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діон **2d.** Вихід 70 %, Тпл. 264–266 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 3,87 (с, 3H, CH₃), 6,83 (д, 1H, аром.), 6,85 (с, 1H, аром.), 7,63 (д, 1H, аром.), 8,17 (с, 1H, CH=), 8,96 (с, 1H, NH), 12,24 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 55,6, 94,9, 112,7, 117,2, 118,7, 123,1, 124,3, 125,0, 131,6, 138,2, 158,7, 161,5, 175,7, 180,5, 188,0.

6-Метокси-1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діон **2e.** Вихід 65 %, Тпл. 260–262 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 3,78 (с, 3H, O-CH₃), 6,99 (д, 1H, J = 8,9 Гц, аром.), 7,14 (с, 1H, аром.), 7,41 (д, 1H, J = 8,9 Гц, аром.), 8,26 (с, 1H, CH=), 8,93 (шс, 1H, NH), 12,23 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 МГц, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 57,9, 104,9, 116,8, 117,6, 118,9, 127,0, 127,2 (д, J = 17,5 Гц), 130,0, 132,3, 134,1, 156,8, 165,0, 177,8, 183,0.

6-Хлоро-1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діон 2f. Вихід 70 %, Тпл. 279–281 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 7,24 (м, 1H, аром.), 7,49 (шс, 1H, аром.), 7,8 (с, 1H, аром.), 7,87 (с, 1H, CH=), 7,92 (с, 1H, NH), 13,08 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 107,0, 108,9 (д, *J*=24,3 Гц), 117,1 (д, *J*=9,5 Гц), 118,7 (д, *J*=26,2 Гц), 122,7, 125,7 (д, *J*=10,9 Гц), 127,4, 134,8, 138,8, 154,0, 164,1, 164,9, 177,6.

6-Метил-1тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діон 2g. Вихід 62 %, Тпл. 276–278 °С. ¹H NMR (DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 2,34 (с, 3H, CH₃), 7,17 (м, 1H, аром.), 7,41 (д, 1H, аром.), 7,54 (с, 1H, аром.), 8,25 (с, 1H, CH=), 8,96 (с, 1H, NH), 12,23 (с, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆+CCl₄), δ: 21,9, 113,4, 115,4, 121,4, 124,7, 125,2, 127,4, 130,0, 130,6, 135,2, 162,9, 175,7, 175,8, 180,6, 180,7.

Подяка. Робота виконана за фінансової підтримки Національного фонду досліджень України (проект № 2020.02/0035). Автор статті висловлює щирю подяку д. Г. Моррісу (Dr. G. Morris, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене *in vitro* тестування протиракової активності синтезованих сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDY OF POLYCYCLIC 1-THIOXO-9,10A-DIHYDROPYRROLO[3,4-*b*]CARBAZOLE-3,10-DIONES

A. P. Kryshchshyn-Dylevych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

kryshchshyn.a@gmail.com

The aim of the work. Design and synthesis of novel fused compounds based on indole and thiohydantoin (2-thioxoimidazolin-4-one) cycles as potential drug-like molecules. Study of their antitumor activity.

Materials and Methods. Organic synthesis, NMR spectroscopy, pharmacological screening.

Results and Discussion. Condensed tetracyclic 1-thioxo-9,10a-dihydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole-3,10-diones were synthesized in the reaction of 3-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylidenemethylene)-1*H*-indole-carboxylic acids with thiohydantoin in acetic acid under heating. The reaction of 3-formylindoline-2-carboxylate with 2-thiohydantoin yielded 5-fluoro-3-(4-oxo-2-thioxoimidazolidin-5-ylidenemethyl)-1*H*-indole-2-carboxylate methyl ester. The antiproliferative activity of the synthesized compounds was studied at a concentration of 10⁻⁵ M on a panel of cancer cells.

Conclusions. An effective method for the synthesis of 1-thioxo-9,10a-dihydropyrrolo[3,4-*b*]carbazole-3,10-diones has been developed. A moderate effect of the synthesized compounds on the UO-31 renal cancer line has been established.

Key words: organic synthesis; indole; thiohydantoin; antitumor activity.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ 1-ТИОКСО-9,10А-ДИГИДРОПИРРОЛО[3,4-*b*]КАРБАЗОЛ-3,10-ДИОНОВ

А. П. Крищшин-Дилевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

kryshchshyn.a@gmail.com

Цель работы. Дизайн и синтез новых конденсированных молекул на основе индольного и тиогидантоинового (2-тиоксоимидазолин-4-онового) циклов как потенциальных «drug-like» соединений. Исследование их противоопухолевой активности.

Материалы и методы. Органический синтез, спектроскопия ЯМР, фармакологический скрининг.

Результаты и обсуждение. Взаимодействием 3-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиденметил)-1*H*-индол-карбоновых кислот с тиогидантоином в среде уксусной кислоты при нагревании получены конденсированные тетрациклические 1-тиоксо-9,10а-дигидропирроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-дионы. В реакции метил-3-формилиндолин-2-карбоксилата с 2-тиогидантоином образуется метиловый эфир 5-фторо-3-(4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-5-илиденметил)-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты. Антипролиферативную активность синтезированных соединений изучали в концентрации 10⁻⁵ М на панели раковых клеток.

Выводы. Разработан эффективный метод синтеза 1-тиоксо-9,10а-дигидропирроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-дионов. Установлен умеренный эффект синтезированных соединений относительно линии рака почек UO-31.

Ключевые слова: органический синтез; индол; тиогидантоин; противоопухолевая активность.

Список бібліографічних посилань

1. Biomedical Importance of Indoles. N. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri et al. *Molecules*. 2013. Vol. 18, No. 6. P. 6620–6662.
2. Indole carboxylic acid esters of melampomagnolide B are potent anticancer agents against both hematological and solid tumor cells. S. Bommagani, J. Ponder, N. R. Penthala et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. No. 136. P. 393–405.
3. Li S-M. Prenylated indole derivatives from fungi: structure diversity, biological activities, biosynthesis and chemoenzymatic synthesis. *Natural Product Reports*. 2010. Vol. 27, No. 1. P. 57–78.
4. O'Connor S. E., Maresh J. J. Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Natural Product Reports*. 2006. Vol. 23, No. 4. P. 532.
5. Patil R., Patil S. A., Beaman K. D., Patil S. A. Indole molecules as inhibitors of tubulin polymerization: potential new anticancer agents, an update (2013–2015). *Future Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 8, No. 11. P. 1291–1316.
6. Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents. D. Kumar, N. M. Kumar, K. Akamatsu, E. Kusaka et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010; Vol. 20, No. 13. P. 3916–3919.
7. Brancale A., Silvestri R. Indole, a core nucleus for potent inhibitors of tubulin polymerization. *Medicinal Research Review*. 2007. Vol. 27, No. 2. P. 209–238.
8. Discovery of N-hydroxyindole-based inhibitors of human lactate dehydrogenase isoform A (LDH-A) as starvation agents against cancer cells. C. Granchi, S. Roy, C. Giacomelli, M. Macchia et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 54, No. 6. P. 1599–1612.
9. Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. A. Kryshchshyn, D. Kaminsky, O. Karpenko, A. Gzella et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. No. 174. P. 292–308.
10. Synthesis and anticancer activity evaluation of 3-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-yl)-1 H -indole-carboxylic acids derivatives. A. Kryshchshyn-Dylevych, M. Garazd, A. Karkhut, S. Polovkovych et al. *Synthetic Communication*. 2020. Vol. 50, No. 18. P. 2830–2838.
11. Inhibition of cancer-associated mutant isocitrate dehydrogenases by 2-thiohydantoin compounds. F. Wu, H. Jiang, B. Zheng et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 58, No. 17. P. 6899–6908.
12. Design, synthesis and preliminary bioactivity studies of imidazolidine-2,4-dione derivatives as Bcl-2 inhibitors. G. Wang, Y. Wang, L. Wang, L. Han et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23, No. 23. P. 7359–7365.
13. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991. Vol. 83, No. 11. P. 757–766.
14. Boyd M. R., Paull K. D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34, No. 2. P. 91–109.
15. Boyd M. R. The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. In: *Anticancer Drug Development Guide*. Totowa, NJ: Humana Press, 1997. P. 23–42.
16. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*. 2006. Vol. 6, No. 10. P. 813–823.
17. Indoles and pyridazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. M. Font, A. Monge, A. Cuartero, A. Elorriaga et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1995. Vol. 30, No. 12. P. 963–971.

References

1. Kaushik N, Kaushik N, Attri P, Kumar N, Kim C, Verma A, et al. Biomedical Importance of Indoles. *Molecules*. 2013;18(6): 6620-62.
2. Bommagani S, Ponder J, Penthala NR, Janganati V, Jordan CT, Borrelli MJ, et al. Indole carboxylic acid esters of melampomagnolide B are potent anticancer agents against both hematological and solid tumor cells. *Eur J Med Chem*. 2017;136: 393-405.
3. Li S-M. Prenylated indole derivatives from fungi: structure diversity, biological activities, biosynthesis and chemoenzymatic synthesis. *Nat Prod Rep*. 2010; 27(1): 57-78.
4. O'Connor SE, Maresh JJ. Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis. *Nat Prod Rep*. 2006; 23(4): 532.
5. Patil R, Patil SA, Beaman KD, Patil SA. Indole molecules as inhibitors of tubulin polymerization: potential new anticancer agents, an update (2013–2015). *Future Med Chem*. 2016;8(11): 1291-316.
6. Kumar D, Kumar NM, Akamatsu K, Kusaka E, Harada H, Ito T. Synthesis and biological evaluation of indolyl chalcones as antitumor agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010; 20(13): 3916-9.
7. Brancale A, Silvestri R. Indole, a core nucleus for potent inhibitors of tubulin polymerization. *Med Res Rev*. 2007;27(2): 209-38.
8. Granchi C, Roy S, Giacomelli C, Macchia M, Tuccinardi T, Martinelli A, et al. Discovery of N -hydroxyindole-based inhibitors of human lactate dehydrogenase isoform A (LDH-A) as starvation agents against cancer cells. *J Med Chem*. 2011;54(6): 1599-612.
9. Kryshchshyn A, Kaminsky D, Karpenko O, Gzella A, Grellier P, Lesyk R. Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. *Eur J Med Chem*. 2019;174: 292-308.
10. Kryshchshyn-Dylevych A, Garazd M, Karkhut A, Polovkovych S, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 3-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-yl)-1 H -indole-carboxylic acids derivatives. *Synth Commun*. 2020;50(18): 2830-8.
11. Wu F, Jiang H, Zheng B, Kogiso M, Yao Y, Zhou C, et al. Inhibition of cancer-associated mutant isocitrate de-

- hydrogenases by 2-thiohydantoin compounds. *J Med Chem.* 2015;58(17): 6899-908.
12. Wang G, Wang Y, Wang L, Han L, Hou X, Fu H, et al. Design, synthesis and preliminary bioactivity studies of imidazolidine-2,4-dione derivatives as Bcl-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2015 23(23): 7359-65.
 13. Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1991;83(11): 757-66.
 14. Boyd MR, Paull KD. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev Res.* 1995; 34(2): 91-109.
 15. Boyd MR. The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. In: *Anticancer Drug Development Guide.* Totowa, NJ: Humana Press; 1997.
 16. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10): 813-23.
 17. Font M, Monge A, Cuartero A, Elorriaga A, Martínez-Irujo JJ, Alberdi E, et al. Indoles and pyridazino[4,5-b]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur J Med Chem.* 1995;30(12): 963-71.

Відомості про автора

Кришчичин-Дилевич А. П. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: kryshchyshyn.a@gmail.com, ORCID 0000-0002-8713-7020

Information about the author

Kryshchyshyn-Dylevych A. P. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: kryshchyshyn.a@gmail.com, ORCID 0000-0002-8713-7020