



DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15010>

УДК 547.789.1:615.012.1]073/.076

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 5-ІНДОЛІДЕНРОДАНИНІВ

О.-М. В. Федусевич, А. В. Лозинський, Ю. Т. Конечний, І. М. Юшин, І. І. Івасечко,
О. М. Роман, І. Р. Тимечко, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
olgafedysevuch1998@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
16.10.2024

Після доопрацювання / Revised:
22.11.2024

Прийнято до друку / Accepted:
26.11.2024

Ключові слова:

індол,
тіазолідинони,
протимікробна активність,
цитотоксичність.

АНОТАЦІЯ

Мета – здійснити синтез 5-індоліденроданінів та дослідити їх протипухлинну активність та цитотоксичність.

Матеріали і методи. Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, виконали фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук. Протимікробну активність було проведено методом дифузії в агар. Оцінку цитотоксичності проведено на основі даних МТТ аналізу.

Результати й обговорення. У результаті скринінгу протимікробної активності було ідентифіковано сполуки із помітним впливом на грампозитивні штами мікроорганізмів, зокрема стафілококи, які утворюють біоплівки (МІК 0,93 мМ). Досліджувані сполуки володіли низькою цитотоксичністю на пухлинні та нормальні та псевдонормальні клітинні лінії.

Висновки. Результати свідчать про наявність помітної протимікробної активності похідних роданіну з індольним фрагментом у молекулах, що обґрунтовує перспективу поглибленого дослідження такого класу сполук.

Вступ. Похідні 4-тіазолідинону є предметом системних досліджень у медичній хімії протягом останніх десятиріч, причому значна частина наукових праць присвячена вивченню методів синтезу та фармакологічним властивостям їх різноманітних 5-ариліден- та 5-гетериліденпохідних. У зазначеному класі гетероциклічних похідних ідентифіковано агоністи PPAR γ рецепторів як потенційні протидіабетичні засоби, інгібітори взаємодії антиапоптичних білків Bcl-XL та BНЗ, TNF α , некроптозу, JSP-1 та PIM-1/2 протеїнкіназ як протипухлинні агенти, подвійні інігібітори COX-2/5-LOX як нестероїдні протизапальні засоби, MиrB-інгібітори як протимікробні агенти, інгібітори DPMS як трипаноциди тощо [1]. Водночас 5-арил(гетерил)іден-4-тіазолідинони залишаються все ще маловивченими об'єктами. З позицій молекулярного дизайну індукція 5-арил/гетериліденових

фрагментів у базовий гетероцикл не тільки змінює фармакологічний потенціал цих сполук, а зумовлює їх кон'югацію з карбонільною групою 4-тіазолідинового циклу, що часто є визначальним для реалізації біологічного ефекту [2].

На основі проведених наукових досліджень різних наукових колективів встановлено, що поєднання тіазолідинового фрагмента з іншими фармакофорними групами, зокрема фрагментом індолу, сприяє створенню гібридних молекул із новими фармакологічними властивостями та низьким рівнем токсичності. Зокрема, серед сполук, що базуються на індольному фрагменті, було виявлено ряд есенціальних амінокислот, нейромедіаторів, а також значна кількість лікарських препаратів та сполук, які перебувають на завершальних стадіях клінічних досліджень [3].

Таким чином, вивчення похідних 5-заміщених-4-тіазолідинонів, зокрема похідних роданіну з фрагментами індолу у структурі, є актуальним питанням сучасної органічної та медичної хімії.

Матеріали і методи. Протягом дослідження використали методи органічного синтезу, здійснили фізико-хімічний аналіз синтезованих сполук (^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія).

Дослідження протимікробної активності. Синтезовані похідні були протестовані *in vitro* на їх антибактеріальну та антигрибкову активність за допомогою методу дифузії в агар [4; 5]. Для цього сполуки розчиняли у DMSO у концентрації 10 мг/мл, 20 мкл розчину наносили на паперовий чистий стерильний диск, який ставили на поверхню пластинки агару, на якому попередньо інокулювали культуру мікроорганізму. Діаметр диска становив 5,5 мм. Через 24 год вимірювали зону затримки росту навколо диска. Чистий DMSO використовувався як контроль. Використовувалися агар Мюллера-Хінтона (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) та агар Сабуро (для грибків) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), чашки Петрі інкубували при 37°C протягом 24 годин для бактерій і при 25°C протягом 24–48 годин для грибків.

Для визначення МІК використовувався метод мікророзведення резазурину (resazurin-based microdilution assay). Для цього до рідкого 50 мкл поживного середовища (бульйон Мюллера-Хінтона, або МПБ глюкозний бульйон) додавали 50 мкл суспензії мікроорганізмів McFarland 0,5, і 100 мкл сполуки (у концентрації 1 мг/мл), а також у кожен лунку планшетки додавали по 15 мкл 0,02% розчину резазурину [5].

Використовували шістнадцять референтних та клінічних штамів мікроорганізмів (Додаток 1), серед них п'ять грампозитивних, шість грамнегативних, три грибки, один пробіотичний штам та один референтний штам *Corynebacterium diphtheriae*. Частина штамів попередньо ідентифікованих системою MALDI TOF (Bruker, Bremen, Німеччина). Усі клінічні штами були полірезистентними до антибіотиків (полірезистентні (MDR) або з розширеною резистентністю (XDR)) з різними патернами АМР. Усі тести проводилися у трьох повторних серіях. Два штами стафілококів, які формують біоплівки, мали ген *roh*, відповідальний за формування біоплівки.

Дослідження цитотоксичності. Клітинні лінії BALB-3T3 (мишачих ембріональних фібробластів), MCF-7 (карциноми молочної залози людини (потрійно-позитивна)), MDA-MB-231 (карциноми молочної залози людини (потрійно-негативна)), K562 (хронічного мієлоїдного лейкозу людини), Jurkat (гострого Т-клітинного лейкозу людини), HT-29 (аденокарциноми товстої кишки людини), DLD-1 (аденокарциноми товстої кишки людини) були надані Інститутом молекулярної біології і генетики Національної академії наук України (Київ, Україна). Клітини культивувалися відповідно до рекомендацій Американської колекції типових культур (ATCC) у середовищі DMEM (Biowest, Франція) або RPMI-1640 (Biowest, Франція), яке містило 10% фетальної сироватки великої

рогатої худоби (FBS, Biowest, Франція), за умов інкубації у атмосфері з 5% вмістом CO_2 , 100% вологості та температури 37°C.

Життєздатність пухлинних клітин ліній MCF-7, MDA-MB-231, HT-29, DLD-1, Jurkat, K562, нормальних фібробластів миші BALB-3T3 та лімфоцитів здорового донора людини після інкубації із дослідними сполуками оцінювали за допомогою 3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифеніл тетразолію броміду (MTT реагент) (Sigma-Aldrich, США). 6000 субстрат-залежних клітин або 15 000 суспензійних клітин на лунку висівали в 96-лункові планшети у 100 мкл середовища DMEM або RPMI-1640 (Sigma-Aldrich, США) відповідно до рекомендацій ATCC. Клітини інкубували протягом 72 годин при 37°C в CO_2 – інкубаторі з різними концентраціями досліджуваних сполук (0,1, 1, 5, 10 та 20 мкМ, кожна у 3 трьох повторях). Після періоду інкубації дослідне середовище зливали, MTT реагент додавали до клітин відповідно до рекомендацій виробника (кінцева концентрація 5мг/мл) та інкубували протягом наступних 4 годин. Кристали формазану розчиняли за допомогою ДМСО. Абсорбцію вимірювали приладом Absorbance Reader BioTek ELx800 (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, США), довжина хвилі 490 нм. Значення напівмаксимальної інгібувальної концентрації (IC_{50}) розраховували за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism 8 (Сан-Дієго, Каліфорнія, США).

Результати й обговорення. Синтез цільових індолвмісних роданінів відображено на нижченаведеній схемі. Вихідні роданін-3-карбонові кислоти були синтезовані відповідно до раніше повідомлених методик [6; 7]. Цільові сполуки були отримані в умовах реакції Кньовенагеля у середовищі етанолу в присутності ЕДДА як каталізатора. Структура синтезованих сполук підтверджена методами ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР-спектроскопії та хромато-мас спектроскопії. У спектрах ^1H ЯМР синтезованих сполук ароматичні протони проявляються у вигляді характерного субспектра у ділянці δ 6,49–7,98 м.ч. відповідно. Хімічний зсув метиленової групи (= CH) синтезованих 5-індолідендериватів незначно зміщений у слабке магнітне поле δ = 7,88–8,09 м.ч. і чітко вказує, що у разі конденсації Кньовенагеля роданінів з індолкарбальдегідами були отримані лише Z-ізмери. Сигнали NH групи фрагмента індолу проявляються у вигляді синглету у слабкому магнітному полі при δ = 11,46–12,41 м.ч. У спектрах ^{13}C ЯМР характерні сигнали (тіо)карбонільної групи спостерігаються при δ ~166,2–195,1 м.ч.

Серед 9 сполук найкращу протимікробну дію методом дифузії в агар проявили сполуки **3,4**, **3,6** та **3,8**, щодо грампозитивних мікроорганізмів (стафілококів та стрептококів), включаючи біоплівкоутворюючі та небіоплівкоутворюючі штами (Рис. 1). Сполука **3,8** проявила дію щодо XDR *Klebsiella variicola*. Сполука **3,9** проявила активність щодо пробіотичного штаму *Lactobacillus fermentum*.

Для ідентифікованих сполук-хітів визначено мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) (таблиця 1).

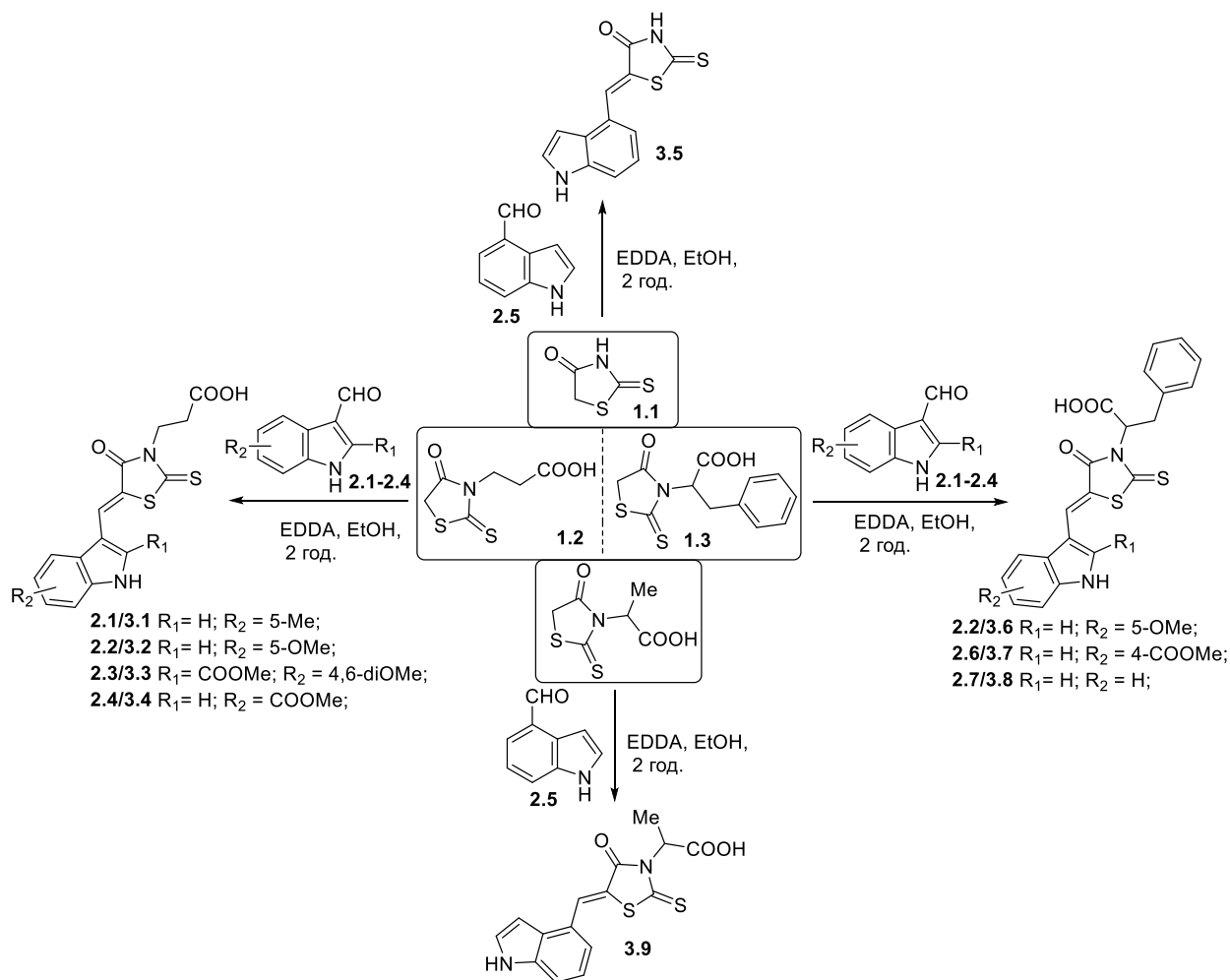


Схема 1

Таблиця 1
Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) сполук (mM)

Номер сполуки	Staphylococcus aureus subsp. aureus, reference biofilm-forming strain ATCC 25923 (195)	Staphylococcus epidermidis, reference non-biofilm-forming strain ATCC12228 (193)	Staphylococcus aureus, clinical biofilm-forming strain #b2	Streptococcus agalactiae ATCC 13813 (194)	Pseudomonas aeruginosa, reference strain ATCC 10145 (192)	Klebsiella pneumoniae, clinical strain (215)	Klebsiella variicola, clinical strain AS3958
	mM						
3,4	1,63	3,26	3,26	3,26	6,52	6,52	n/t
3,6	0,93	3,27	2,18	3,27	3,27	6,53	n/t
3,8	0,93	3,27	3,27	3,27	6,53	6,53	6,53
DMSO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Найкращу протимікробну дію проявили сполуки **3,6** та **3,8** щодо референтного біоплівкоутворюючого штаму *Staphylococcus aureus* (0,93 mM).

Досліджувані сполуки **3,3** та **3,5** не проявили значної цитотоксичної активності щодо клітин колоректального раку (HT-29, DLD-1), карциноми молочної залози (MCF-7, MDA-MB-231) та лейкозу (Jurkat,

K562). Життєздатність досліджуваних клітин становила понад 80%, напівмаксимальна інгібуюча концентрація (IC₅₀) була >20 мкМ (табл. 2). Не спостерігалося також негативного впливу сполук **3,5**, **3,4** та **3,9** на життєздатність псевдонормальних ембріональних мишачих фібробластів та лімфоцитів здорового донора (IC₅₀ >25 мкМ (табл. 2)). Доксорубіцин,

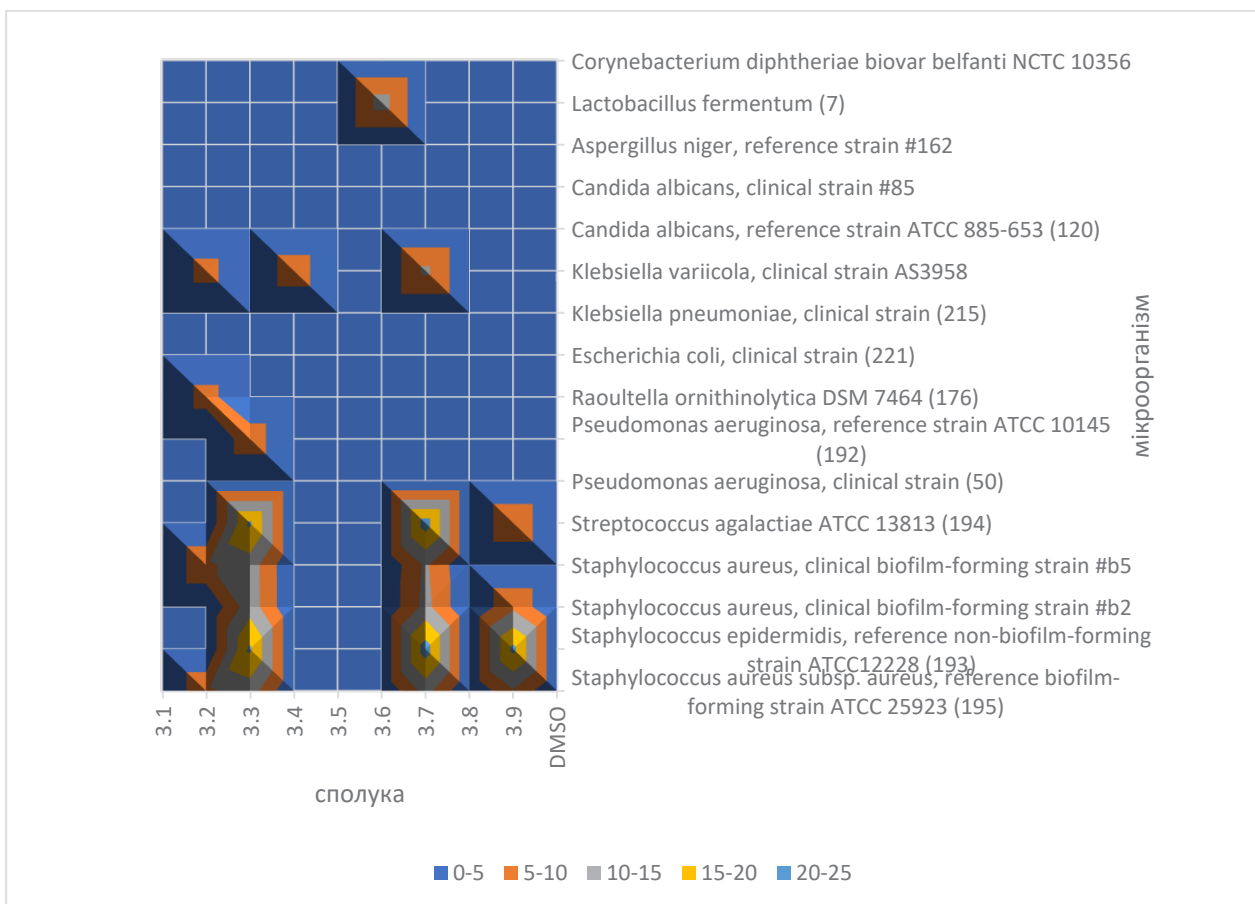


Рис. 1. Контурна діаграма протимікробної активності сполук (*in vitro*), мм

Таблиця 2

Напівмаксимальна інгібуюча концентрація (IC₅₀) дослідних сполук при інкубації із пухлинними та нормальними клітинами протягом 72 год.

	МCF-7 Карцинома молочної залози людини (потрійно- позитивна)	MDA-MB-231 Карцинома молочної залози людини (потрійно- негативна)	HT-29 Адено-карцинома товстої кишки людини	DLD-1 Адено-карцинома товстої кишки людини	Jurkat Гострий Т-клітин- ний лейкоз людини	K562 Хронічний мієлоїдний лейкоз людини	BALB-3T3 Нормальні фібробласти миші	Лімфоцити здорового донора
3,2	>20	>20	>20	>20	>20	н/о	н/о	н/о
3,3	>20	>20	>20	>20	>20	н/о	н/о	н/о
3,4	н/о	н/о	>25	н/о	>25	>25	>25	>25
3,5	н/о	н/о	>25	н/о	>25	>25	>25	>25
3,6	>20	>20	>20	>20	>20	н/о	н/о	н/о
3,7	>20	>20	>20	>20	>20	н/о	н/о	н/о
3,8	>20	>20	>20	>20	>20	н/о	н/о	н/о
3,9	н/о	н/о	>25	н/о	>25	>25	>25	>25
Доксо- рубіцин	н/о	н/о	0,78 ± 0,02	н/о	0,2 ± 0,01	н/о	0,24 ± 0,02	1,9 ± 0,32

н/о – не оцінено

який був використаний як позитивний контроль, проявляв значний цитотоксичний ефект щодо клітинних ліній HT-29, Jurkat, VALB-3T3 та лімфоцитів здорового донора, IC₅₀ 0,78, 0,2, 0,24 та 1,9 мкМ відповідно. Варто зазначити, що сполуки **3,2–3,9** не проявляють цитотоксичної дії в діапазоні досліджених концентрацій на нормальні та псевдонормальні клітинні лінії.

Експериментальна частина

Температуру плавлення вимірювали у відкритих капілярних трубках на приладі для визначення точки плавлення Electrothermal IA 9200 (Bibby Scientific Limited, Великобританія). Елементний аналіз (С, Н, N) проводився на аналізаторі Perkin-Elmer 2400 CHN (PerkinElmer, Waltham, MA, США) і відповідав теоретичним значенням з точністю $\pm 0,4\%$. Хімічні зсуви (δ) наведені в м.ч, а константи спин-спінової взаємодії (J) вказані в Гц. Спектри LC-MS отримували на приладі Finnigan MAT INCOS-50 (Thermo Finnigan LLC, Сан-Хосе, CA, США). За реакційною сумішшю стежили методом тонкошарової хроматографії (TLC) з використанням комерційних скляних пластин TLC (Merck Kieselgel 60 F254). Розчинники та реактиви, що є комерційно доступними, використовували без додаткового очищення.

Загальна методика синтезу 5-індоліден-4-тіоксотіазолідинів.

У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщують 10 ммоль роданін-3-карбонової кислоти, 15 ммоль відповідної оксосполуки, невелику кількість етилендіамін діацетату (ЕДДА) і 20 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятять протягом трьох годин і охолоджують. Продукт реакції відфільтровують і перекристалізують з оцтової кислоти або сумішки ДМФА-етанол.

3-(5-((5-Метил-1Н-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота (3,1). Вихід 72%. Т.пл. > 280°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 2,52 (с, 1H, Me), 2,60 (м, 2H, CH₂), 4,30 (м, 2H, CH₂), 6,87 (с, 1H, аром.), 7,39 (м, 1H, аром.), 7,55 (с, 1H, аром.), 7,88 (м, 1H, аром.), 8,11 (с, 1H, CH), 12,04 (с, 1H, NH). ESI-MS m/z 347 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 55,56, Н 4,10, N 8,17. C₁₆H₁₄N₂O₃S₂. Обчислено, %: С 55,48, Н 4,07, N 8,09.

3-(5-((5-Метокси-1Н-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота (3,2). Вихід 68%. Т.пл. 262–264°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 2,62 (м, 2H, CH₂), 3,80 (с, 1H, Me), 4,33 (м, 2H, CH₂), 6,85 (с, 1H, аром.), 7,38 (м, 1H, аром.), 7,50 (с, 1H, аром.), 7,80 (м, 1H, аром.), 8,12 (с, 1H, CH), 12,24 (с, 1H, NH). ESI-MS m/z 363 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 53,06, Н 3,70, N 7,70. C₁₆H₁₄N₂O₄S₂. Обчислено, %: С 53,03, Н 3,89, N 7,73.

3-(5-((4,6-Диметокси-2-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота (3,3). Вихід 70%. Т.пл. > 280°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 2,62 (м, 2H, CH₂), 3,84 (с, 3H, OMe), 3,99 (с, 3H, OMe), 4,00 (с, 3H, OMe), 4,23 (м, 2H, CH₂), 6,49 (с, 1H, аром.), 7,08

(с, 1H, аром.), 8,33 (с, 1H, CH), 12,43 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР: δ , м.ч.: 194,37, 171,68, 166,89, 161,02, 158,50, 158,43, 138,62, 128,54, 126,46, 119,41, 113,11, 106,51, 99,65, 88,99, 56,05, 55,97, 51,63, 40,46, 40,14, 40,05, 39,97, 39,88, 39,80, 39,72, 39,64, 39,55, 39,48, 39,38, 39,22, 39,05, 31,07. ESI-MS m/z 451 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 50,60, Н 4,00, N 6,30. C₁₉H₁₈N₂O₇S₂. Обчислено, %: С 50,66, Н 4,03, N 6,22.

3-(5-((4-(Метоксикарбоніл)-1Н-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота (3,4). Вихід 64%. Т.пл. 220–222°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 2,65 (м, 2H, CH₂), 3,70 (с, 1H, Me), 4,23 (м, 2H, CH₂), 6,75 (с, 1H, аром.), 7,33 (м, 1H, аром.), 7,45 (с, 1H, аром.), 7,77 (м, 1H, аром.), 8,10 (с, 1H, CH), 12,20 (с, 1H, NH). ESI-MS m/z 391 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 52,36, Н 3,20, N 7,20. C₁₇H₁₄N₂O₅S₂. Обчислено, %: С 52,30, Н 3,61, N 7,18.

5-((1Н-Індол-4-іл)метилен)-2-тіоксотіазолідин-4-он (3,5). Вихід 79%. Т.пл. 242–244°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 6,76 (с, 1H, аром.), 7,15 (д, 1H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,27 (т, 1H, J = 7,8 Гц, аром.), 7,63 (м, 2H, аром.), 7,78 (с, 1H, CH), 11,52 (с, 1H, NH), 13,78 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР: δ , м.ч.: 195,83, 169,31, 136,19, 129,22, 128,99, 127,62, 124,36, 123,96, 121,50, 119,70, 114,69, 99,31. ESI-MS m/z 261 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 55,31, Н 3,14, N 10,70. C₁₂H₈N₂O₅S₂. Обчислено, %: С 55,37, Н 3,10, N 10,76.

2-(5-((5-Метокси-1Н-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропанова кислота (3,6). Вихід 71%. Т.пл. 265–267°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 3,50 (м, 2H, CH₂), 3,82 (с, 1H, OMe), 6,87 (дд, 1H, J = 8,8, 2,4 Гц, аром.), 7,17 (м, 5H, аром.), 7,37 (д, 1H, J = 8,8 Гц, аром.), 7,52 (с, 1H, аром.), 7,68 (с, 1H, аром.), 8,10 (с, 1H, CH), 12,28 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР: δ , м.ч.: 191,97, 171,86, 168,91, 166,21, 155,42, 136,70, 131,18, 130,85, 128,96, 128,17, 127,74, 127,21, 126,58, 113,60, 113,33, 112,09, 111,12, 100,54, 57,96, 56,18, 55,51, 33,18, 20,96. ESI-MS m/z 439 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 60,25, Н 4,20, N 6,41. C₂₂H₁₈N₂O₄S₂. Обчислено, %: С 60,26, Н 4,14, N 6,39.

2-(5-((4-(Метоксикарбоніл)-1Н-індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропанова кислота (3,7). Вихід 77%. Т.пл. 229–231°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 2,62 (м, 2H, CH₂), 3,94 (с, 3H, OMe), 4,21 (т, J = 7,8 Гц, CH), 7,38 (т, 1H, J = 7,9 Гц, аром.), 7,75 (д, 1H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,80 (м, 5H, аром.), 7,81 (с, 1H, аром.), 7,98 (с, 1H, аром.), 8,60 (с, 1H, CH), 12,44 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР: δ , м.ч.: 192,72, 171,69, 167,60, 166,43, 138,21, 135,74, 129,66, 124,95, 124,13, 123,55, 122,44, 115,66, 114,37, 109,92, 52,23, 33,54, 30,96. ESI-MS m/z 467 (M+ H)⁺. Знайдено, %: С 59,26, Н 3,70, N 6,05. C₁₆H₁₀N₃O₃S₂. Обчислено, %: С 59,21, Н 3,89, N 6,00.

2-(5-((1Н-Індол-3-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропанова кислота (3,8). Вихід 65%. Т.пл. 290–292°C. Спектр ¹H ЯМР:

δ , м.ч.: 3,51 (м, 2H, CH₂), 5,87 (м, 1H, CH), 7,15 (м, 5H, аром.), 7,50 (д, 2H, J = 7,9 Гц, аром.), 7,87 (м, 2H, аром.), 7,95 (д, 1H, J = 7,9 Гц, аром.), 8,05 (с, 1H, CH), 12,40 (с, 1H, NH). Спектр ¹³C ЯМР: δ , м.ч.: 168,88, 166,23, 136,68, 136,42, 130,91, 128,97, 128,17, 126,68, 126,59, 123,42, 121,60, 118,52, 112,57, 111,03, 57,99, 33,17. ESI-MS m/z 409 (M+ H)⁺. Знайдено, %: C 61,86, H 3,80, N 9,90. C₂₁H₁₆N₂O₃S₂. Обчислено, %: C 61,75, H 3,95, N 6,86.

2-(5-((1H-Індол-4-іл)метилен)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота (3,9). Вихід 81%. Т.пл. 284–285°C. Спектр ¹H ЯМР: δ , м.ч.: 5,87 (с, 1H, CH), 6,82 (м, 2H, аром.), 7,15 (м, 1H, аром.), 7,18 (м, 1H, аром.), 8,00 (с, 1H, CH), 12,40 (с, 1H, NH). ESI-MS m/z 333 (M+ H)⁺. Знайдено, %: C 54,27, H 3,60, N 8,40. C₁₅H₁₂N₂O₃S₂. Обчислено, %: C 54,20, H 3,64, N 8,43.

Висновки. Показано, що похідні 5-індоліден-роданіну є перспективним класом гетероциклічних похідних для дослідження протимікробної активності щодо грампозитивних мікроорганізмів, зокрема стафілококів, які утворюють біоплівки. Синтезовані сполуки не проявляють суттєвої протипухлинної активності, проте володіють низькою цитотоксичною дією на нормальні та псевдонормальні клітинні лінії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Дані про фінансову підтримку. Це дослідження було профінансоване Національним фондом досліджень України за номером проєкту: 2023.05/0021.

Financial support information. This study was funded by the National Research Foundation of Ukraine, project number: 2023.05/0021.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-INDOLIDENERHODANINES

O.-M. V. Fedusevych, A. V. Lozynskyi, Yu. T. Konechnyi, I. M. Yushyn, I. I. Ivasechko, O. M. Roman, I. R. Tymechko, R. B. Lesyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
olgafedysevuch1998@gmail.com

The aim of the work – to synthesize 5-inolidenerhodanines and investigate their anticancer activity and cytotoxicity.

Materials and Methods. During the research, organic synthesis methods were used, and physicochemical analysis of the synthesized compounds was performed. Antimicrobial activity was determined by the agar diffusion method. Cytotoxicity was assessed based on MTT assay data.

Results and Discussion. As a result of screening for antimicrobial activity, compounds with a noticeable effect on gram-positive strains of microorganisms, particularly staphylococci that form biofilms (MIC 0.93 mM), were identified. The studied compounds had low cytotoxicity on tumor, normal, and pseudonormal cell lines.

Conclusions. The results establish the noticeable antimicrobial activity of rhodanine derivatives with an indole fragment in the molecules, which indicates the prospects for an in-depth study of this class of compounds.

Key words: indole, thiazolidinones, antimicrobial activity, cytotoxicity.

Перелік бібліографічних посилань

1. Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004. Vol. 8, No 16. P. 1547–1577.
2. Tomašić T., Peterlin Mašič L. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2012. Vol. 7, No 7. P. 549–560.
3. Kumari A., Singh R.K. Medicinal chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic prospectives. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 89. P. 103021.
4. Balouiri M., Sadiki M., Ibensouda S.K. Methods for in Vitro Evaluating Antimicrobial Activity: A Review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2016. Vol. 6. P. 71–79.
5. 3-[5-(1H-Indol-3-ylmethylene)-4-Oxo-2-Thioxothiazolidin-3-yl]-Propionic Acid as a Potential Polypharmacological Agent / Y. Konechnyi, et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2023. Vol. 91. P. 13.
6. Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities / Y.T. Konechnyi, et al. *Biopolymers and Cell*. 2020. Vol. 36, No. 5. P. 381–391.
7. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity / S. Holota, et al. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 86. P. 126–136.

References

1. Lesyk RB, Zimenkovsky BS. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004;8(16):1547-77. DOI:10.2174/1385272043369773
2. Tomašić T, Peterlin Mašič L. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation. *Expert opinion on drug discovery*. 2012;7(7):549-60. DOI:10.1517/17460441.2012.688743

- Kumari A, Singh RK. Medicinal chemistry of indole derivatives: Current to future therapeutic prospectives. *Bioorganic chemistry*. 2019;89:103021. DOI:10.1016/j.bioorg.2019.103021
- Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of pharmaceutical analysis*. 2016;6(2):71-9. DOI:10.1016/j.jpha.2015.11.005
- Konechnyi Y, Lozynskyi A, Ivasechko I, Dumych T, Paryzhak S, Hrushka O, Partyka U, Pasichnyuk I, Khylyuk D, Lesyk R. 3-[5-(1H-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-propionic Acid as a Potential Polypharmacological Agent. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91(1):13. DOI:10.3390/scipharm91010013
- Konechnyi YT, Lozynskyi AV, Horishny VY, Konechna RT, Vynnytska RB, Korniychuk OP, Lesyk RB. Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities. *Biopolymers and Cell*. 2020;36(5):381-91. DOI:10.7124/bc.000A3A
- Holota S, Kryshchshyn A, Derkach H, Trufin Y, Demchuk I, Gzella A, Grellier P, Lesyk R. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity. *Bioorganic chemistry*. 2019;86:126-36. DOI:10.1016/j.bioorg.2019.01.045

Відомості про авторів

Федусевич О.-М. В. – аспірант кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: olgafedysevuch1998@gmail.com

Лозинський А. В. – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com, ORCID 0000-0001-7151-2159

Конечний Ю. Т. – доктор філософії, доцент, Центр молекулярного дизайну, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: yuliankonechnyi@gmail.com ORCID: 0000-0003-4789-1675

Юшин І. М. – доктор філософії, доцент, Центр молекулярного дизайну, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: ihor.yushyn@gmail.com

Івасечко І. І. – доктор філософії, молодший науковий співробітник, Центр молекулярного дизайну, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: ihor.yushyn@gmail.com

Роман О. М. – кандидат фармацевтичних наук, доцент, Центр молекулярного дизайну, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: lesia_roman@ukr.net

Тимечко І. Р. – доктор економічних наук, старший науковий співробітник, Центр молекулярного дизайну, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: ihor.yushyn@gmail.com

Лесик Р. Б. – доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, керівник Центру молекулярного дизайну, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net. ORCID: 0000-0002-3322-0080

Information about the authors

Fedusevych O.-M. V. – PhD student at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: olgafedysevuch1998@gmail.com

Lozynskyi A. V. – DSc (Pharmacy), Professor at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com, ORCID 0000-0001-7151-2159

Konechnyi Yu. T. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Molecular Design Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: yuliankonechnyi@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4789-1675

Yushyn I. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Molecular Design Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: ihor.yushyn@gmail.com

Ivasechko I. I. – PhD (Pharmacy), Junior Researcher, Molecular Design Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: irynagrytsyna@gmail.com

Roman O. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Molecular Design Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: lesia_roman@ukr.net

Tymechko I. R. – DSc (Economics), Senior Research Fellow, Molecular Design Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: tymi@ukr.net

Lesyk R. B. – DSc (Pharmacy), Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Head of the Molecular Design Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net. ORCID: 0000-0002-3322-0080