

СИНТЕЗ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ C⁵ ЗАМІЩЕНИХ 3-МЕТИЛ-4-ТІОКСО-ТІАЗОЛІДИН-2-ОНІВ

Вступ. Вивчення реакційної здатності похідних 4-тіазолідону та здійснення їх хімічних перетворень є перспективним напрямком пошуку нових біологічно активних речовин. Це зумовлено широким спектром біологічної активності вказаного класу сполук, а також наявністю ряду реакційно здатних центрів, що дає змогу проводити різносторонню модифікацію вихідної структури. З огляду на дані обставини, актуальним є синтез нових речовин як потенційних біомолекул серед вказаного класу сполук.

Мета дослідження – провести синтез деяких C⁵ заміщених похідних 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону для фармакологічного скринінгу *in vivo* їх протизапальної активності.

Методи дослідження. Проведено органічний синтез, ¹H ЯМР-спектроскопію, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Результати й обговорення. Синтетична частина роботи полягала у структурній модифікації 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону. Активна метиленова група в положенні C⁵ зазначеного скафолду проявляла СН-кислотні властивості та дозволила апробувати її в реакції азосполучення із солями арилдіазонію з отриманням відповідних 3-метил-5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів. Будову одержаних сполук та інтерпретацію проведених хімічних досліджень підтверджено даними елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопії. Вплив синтезованих речовин на перебіг ексудативної фази запалення вивчали на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліді і через 4 год після введення флогогенного агента. Для порівняння за аналогічних умов вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – ібупрофену. Отримані результати фармакологічного скринінгу показали, що синтезовані сполуки володіють протизапальними властивостями, а деякі з них за показниками активності наближаються до або перевищують препарат порівняння.

Висновки. У результаті структурної модифікації 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону за положенням C⁵ синтезовано серію нових 3-метил-5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів. Проведені дослідження протизапальної активності синтезованих сполук демонструють потенціал пошуку протизапальних агентів серед зазначеного класу сполук. Ми продовжуємо досліджувати реакційну здатність, а також хімічні перетворення з перспективою вивчення біологічної активності цього класу сполук.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: органічний синтез; 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-они; азосполучення; протизапальна активність.

ВСТУП. Запальний процес є важливою патогенетичною ланкою багатьох захворювань, а його локалізація в тому чи іншому органі іноді визначає специфіку хвороби та її нозологічну форму [1]. Комплекс фармакологічних заходів, спрямованих на контроль запалення, ґрунтується на концептуальному уявленні про те, що, з огляду на можливості сучасної клінічної медицини, зокрема фармакотерапії високоефективними нестероїдними протизапальними засобами, біль можна ліквідувати у 80 % пацієнтів [2]. Проте всі вони різною мірою мають ульцерогенні властивості. Спектр побічних ефектів нестероїдних протизапальних засобів досить широкий – від основних небезпечних для життя за-

хворювань, таких, як інсульт чи інфаркт міокарда, до специфічних патологій, включаючи псоріаз, ревматоїдний артрит, періодонтальні захворювання, астму й атеросклероз [3]. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протизапальних засобів.

Пошук нових лікарських засобів – один із найважливіших напрямків розвитку органічної, біоорганічної, медичної та фармацевтичної хімії. Похідні тіазолідону є традиційно відомим класом біологічно активних сполук, для яких характерний широкий і різноплановий спектр фармакологічної активності [4–6]. Серед вказаного класу речовин не без успіху вивчають антитрипаносомну, противірусну, фунгіцидну, протизапальну, протипухлинну, антиоксидантну, протимікробну та інші види фармакологічної активності [4–11].

© З. І. Чуловська, І. В. Драпак, Т. І. Чабан, І. О. Нектегаєв, 2020.

На сьогодні добре вивчено похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну), тіазолідин-2,4-діону та 2-імінотіазолідин-4-ону (псевдотіогідантоїну) [4–6]. Менше уваги приділяли похідним 4-тіоксо-тіазолідин-2-ону. Згадані гетероцикли можна розглядати як біоізостери 2,4-тіазолідиндіону та роданіну, тому пошук нових біологічно активних речовин серед вказаного класу сполук є цікавим і актуальним напрямом.

Мета дослідження – провести синтез деяких C⁵ заміщених похідних 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону для фармакологічного скринінгу *in vivo* їх протизапальної активності.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Синтетичні дослідження проведено із застосуванням реактивів компаній “Merck” (Німеччина) та “Sigma-Aldrich” (США). ¹H ЯМР-спектри одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400 (США), розчинник – DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу відповідали вирахованим (±0,3 %). Досліджували протизапальну активність синтезованих сполук *in vivo* на основі карагенінової моделі запально-го набряку лап білих щурів.

Загальна методика синтезу 3-метил-5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (1–10). Розчин, що містив 0,01 моль діазотованого відповідного аміну, поступово додавали до розчину, який складався з 0,01 моль 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону в 10 мл діоксану, за температури, нижчої 2 °С, що призводило до утворення дрібнокристалічного червоного, оранжевого чи жовтого осаду. Потім реакційну суміш підкислювали HCl і залишали на кілька годин, після чого осад відфільтровували та перекристалізували з метанолу.

3-Метил-5-(феніл-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (1). Вихід 85 %, т.топл. 185 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.43 (с, 3H, CH₃), 7.08 (с, 1H, C₆H₅), 7.34–7.40 (м, 4H, C₆H₅), 11.33 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₉N₃O₃S₂: C, 47.79 H, 3.61; N, 16.72. Знайдено, %: C, 48.04; H, 3.55; N, 16.85.

5-[(4-Гідрокси-феніл)-гідразоно]-3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (2). Вихід 74 %, т.топл. 192–193 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.41 (с, 3H, CH₃), 7.36 (д, J = 8.4 Гц, 2H, C₆H₄), 7.69 (д, J = 8.4 Гц, 2H, C₆H₄), 9.79 (с, 1H, OH), 11.33 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₉N₃O₄S₂: C, 44.93 H, 3.39; N, 15.72. Знайдено, %: C, 44.88; H, 3.35; N, 15.80.

4-[N'-(3-Метил-2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-іліден)-гідразоно]-бензенсульфонамід (3). Вихід 84 %, т.топл. 163–164 °С. ¹H ЯМР-

спектр, δ, м.ч.: 3.43 (с, 3H, CH₃), 7.27 (с, 2H, NH₂), 7.45 (д, J = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.80 (д, J = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 11.54 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₁₀N₄O₃S₃: C, 36.35 H, 3.05; N, 16.96. Знайдено, %: C, 36.44; H, 3.11; N, 17.03.

5-[(4-Хлоро-феніл)-гідразоно]-3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (4). Вихід 66 %, т.топл. 174 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.42 (с, 3H, CH₃), 7.39 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C₆H₄), 7.71 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C₆H₄), 11.40 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₈ClN₃O₃S₂: C, 42.03 H, 2.82; N, 14.70. Знайдено, %: C, 42.11; H, 2.88; N, 14.65.

3-Метил-5-[(4-нітро-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (5). Вихід 78 %, т.топл. 202 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.40 (с, 3H, CH₃), 7.33 (д, J = 8.4 Гц, 2H, C₆H₄), 7.68 (д, J = 8.5 Гц, 2H, C₆H₄), 11.35 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₈N₄O₃S₂: C, 40.53 H, 2.72; N, 18.91. Знайдено, %: C, 40.44; H, 2.77; N, 18.85.

3-Метил-5-[(3-нітро-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (6). Вихід 62 %, т.топл. 196 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.44 (с, 3H, CH₃), 7.61–7.72 (м, 2H, C₆H₄), 7.85 (д, J = 8.0 Гц, 1H, C₆H₄), 8.11 (с, 1H, C₆H₄), 11.42 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₈N₄O₃S₂: C, 40.53 H, 2.72; N, 18.91. Знайдено, %: C, 40.55; H, 2.80; N, 18.94.

3-Метил-5-[(3-метил-феніл)-гідразоно]-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (7). Вихід 55 %, т.топл. 174–175 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 2.31 (с, 3H, C₆H₄-CH₃), 3.42 (с, 3H, CH₃), 6.87 (д, J = 7.3 Гц, 1H, C₆H₄), 7.14–7.26 (м, 3H, C₆H₄), 11.59 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₁H₁₁N₃O₃S₂: C, 49.79 H, 4.18; N, 15.84. Знайдено, %: C, 49.81; H, 4.10; N, 15.88.

4-[N'-(3-Метил-2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-іліден)-гідразоно]-N-тіазол-2-іл-бензенсульфонамід (8). Вихід 61 %, т.топл. 166–167 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.42 (с, 3H, CH₃), 6.82 (д, J = 4.6 Гц, 1H, тіазолідин), 7.24 (д, J = 4.6 Гц, 1H, тіазолідин), 7.42 (д, J = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 7.78 (д, J = 8.8 Гц, 2H, C₆H₄), 11.49 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₃H₁₁N₅O₃S₄: C, 37.76 H, 2.68; N, 16.94. Знайдено, %: C, 37.70; H, 2.65; N, 16.85.

N-(5-Етил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-4-[N'-(3-метил-2-оксо-4-тіоксо-тіазолідин-5-іліден)-гідразоно]-бензенсульфонамід (9). Вихід 66 %, т.топл. 154–155 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 1.21 (т, J = 6.9, 7.0 Гц, 3H, CH₂-CH₃), 2.82 (д, J = 7.3 Гц, 2H, CH₂-CH₃), 3.42 (с, 3H, CH₃), 7.43 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.78 (д, J = 8.3 Гц, 2H, C₆H₄), 11.51 (с, 1H, NH-C₆H₄), 13.90 (с, 1H, NH). Обчислено, %: C₁₄H₁₄N₆O₃S₄: C, 38.00 H, 3.19; N, 18.99. Знайдено, %: C, 38.11; H, 3.22; N, 19.15.

3-Метил-5-(нафтален-1-іл-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-он (10). Вихід 56 %, т.топл. 174–175 °С. ¹H ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.42 (с, 3H, CH₃), 7.39 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C₆H₄), 7.71 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C₆H₄), 11.40 (с, 1H, NH-C₆H₄). Обчислено, %: C₁₀H₈ClN₃O₃S₂: C, 42.03 H, 2.82; N, 14.70. Знайдено, %: C, 42.11; H, 2.88; N, 14.65.

т.топл. 211–212 °С. ¹Н ЯМР-спектр, δ, м.ч.: 3.39 (с, 3Н, CH₃), 7.26–7.66 (м, 4Н, нафтален), 7.81–8.28 (м, 3Н, нафтален), 11.46 (с, 1Н, NH-нафтален). Обчислено, %: C₁₄H₁₁N₃OS₂: С, 55.79 Н, 3.68; N, 13.94. Знайдено, %: С, 55.80; Н, 3.88; N, 14.02.

Протизапальна активність. Вплив синтезованих речовин на перебіг ексудативної фази запалення вивчали на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів. Лабораторних щурів лінії Вістар утримували у звичайних умовах згідно з нормами і принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Тварин поділили на 12 груп (по 5 щурів у кожній). Одна група була контрольною, а решту 11 груп (тестові групи) використовували для визначення протизапальної активності ібупрофену і 10 тестованих сполук. Загальний набряк викликали за допомогою ін'єкції в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліді і через 4 год після введення флогогенного агента. За 0,5 год до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувану речовину.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Відомо, що зручним методом формування 4-тіазолідинового циклу є реакція [2+3]-циклоконденсації. Отриманий нами в зазначеному перетворенні раніше

описаний тіазолідин-2,4-діон було введено в реакцію N-алкілювання через стадію утворення відповідної калійної солі. Наступний етап синтетичного дослідження полягав у проведенні реакції тіонування пентасульфідом фосфору, що дозволило одержати відповідний 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-он. Зазначену речовину було синтезовано в умовах, аналогічних синтезу 4-тіоксо-тіазолідин-2-ону (ізороданіну) [12]. Активна метиленова група в положенні С⁵ тіазолідинового циклу отриманого скафолду проявляла СН-кислотні властивості, що дало можливість апробувати її в реакції азосполучення. Встановлено, що 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-он вступає в реакцію із солями арилдіазонію, що призводить до одержання неописаних у хімічній літературі 3-метил-5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (**1–10**). Проведені експерименти показали, що оптимальними є отримання сполук **1–10**, проведення реакції в середовищі діоксану за температури, нижчої 2 °С (схема). Це червоні, оранжеві або жовті речовини, які погано розчиняються у воді, проте добре розчиняються у ДМФА, ДМСО, метанолі й ацетатній кислоті.

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин було використано методи кількісного елементного аналізу і ¹Н ЯМР-спектроскопії. Метильна група в положенні N³ тіазолідинового циклу всіх синтезованих сполук представлена наявністю синглету в ділянці 3.39–3.44 м.ч. Наявність екзоциклічної NH групи, яка підтверджує отримання цільових

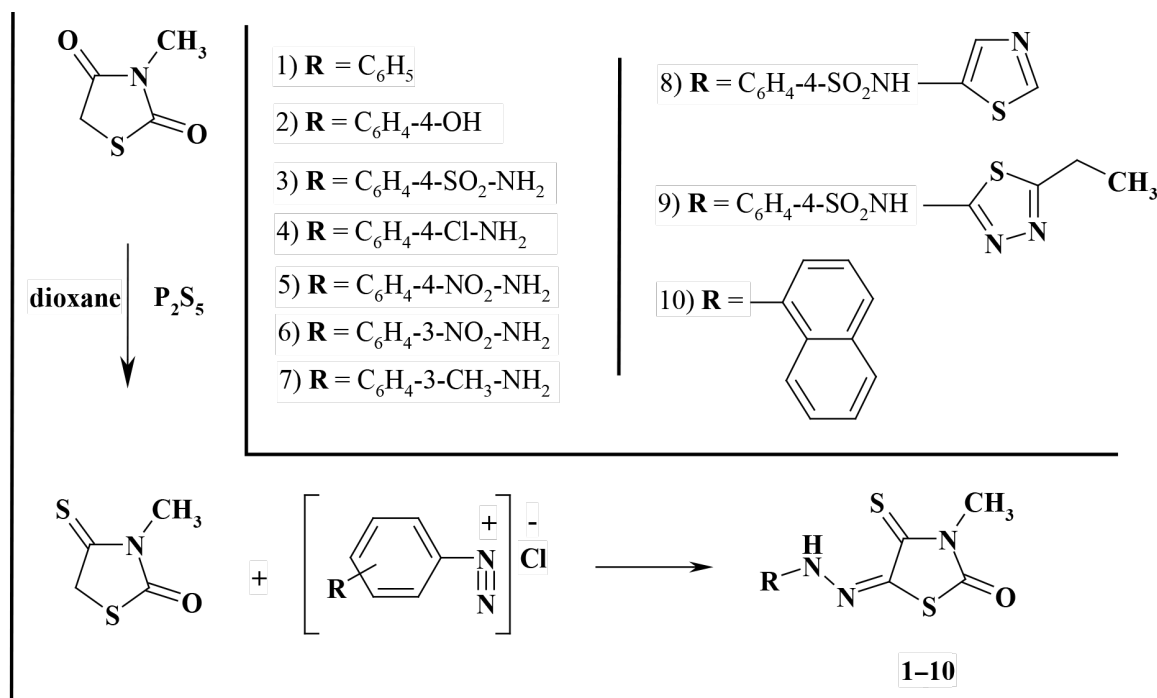


Схема. Синтез 3-метил-5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів (**1–10**).

сполук **1–10** за реакцією азосполучення у гідрозо-формі, можна спостерігати у вигляді синглету в ділянці 11.33–11.59 м.ч. Ароматичні радикали в положенні C⁵ базового скафолду можна спостерігати у вигляді системи синглетів, дублетів, триплетів та мультиплетів у ділянці 6.82–8.11 м.ч.

Індукований карагенином набряк лапи – це добре відома модель гострого запалення, яку найбільш широко застосовують при пошуку нових протизапальних препаратів [13, 14]. З метою пошуку нових біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів синтезовані 5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-они (**1–10**) стали об'єктами фармакологічного скринінгу на проти-

запальну активність. Для порівняння за аналогічних умов вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – ібупрофену. Інгібування запальної реакції виражали у відсотках від зменшення об'єму лапи і розраховували за такою формулою:

$$\% \text{Інгібування} = \frac{V_k - V}{V_k} \cdot 100 \%,$$

де V_k – збільшення об'єму лапи у тварин контрольної групи;

V – збільшення об'єму лапи у тварин, яким вводили досліджувані речовини.

Результати фармакологічних досліджень наведено в таблиці.

Таблиця – Протизапальна дія синтезованих сполук порівняно з ібупрофеном

Сполука або ЛЗ	Об'єм набряку лапи (мл)±СПС*	Показник пригнічення запальної реакції, %	Сполука або ЛЗ	Об'єм набряку лапи (мл)±СПС*	Показник пригнічення запальної реакції, %
	після 4 год			після 4 год	
Контроль	2,200±0,050		6	1,840±0,040	16.6
1	1,360±0,035	38.1	7	1,720±0,037	21.8
2	1,750±0,037	20.5	8	1,770±0,037	19.5
3	1,890±0,040	14.3	9	1,800±0,040	18.1
4	1,220±0,030	44.4	10	1,940±0,045	11.7
5	1,930±0,040	12.3	Ібупрофен	1,320±0,035	40.2

Примітка. *СПС – стандартна помилка середнього.

Згідно з результатами фармакологічного скринінгу протизапальної активності синтезованих речовин, для 2 сполук протизапальний ефект був еквівалентним ефекту еталонного лікарського засобу – ібупрофену, величини пригнічення запальної реакції ними становили 38.1 % для сполуки **1** та 44.4 % для сполуки **4**. Протизапальна активність решти досліджуваних сполук була нижчою порівняно з препаратом порівняння, показники пригнічення запальної реакції для них перебували в межах 11.7–21.8 %.

Таким чином, можна стверджувати, що структурна модифікація базового скафолду за положенням C⁵ у реакціях азосполучення є перспек-

тивним напрямом для дизайну потенційних протизапальних агентів.

ВИСНОВКИ. 1. На основі реакції азосполучення 3-метил-4-тіоксо-тіазолідин-2-ону із солями арилдіазонію отримано ряд нових 3-метил-5-(арил-гідразоно)-4-тіоксо-тіазолідин-2-онів, структуру яких підтверджено даними ¹H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу.

2. Проведені дослідження протизапальної активності показали, що синтезовані сполуки володіють протизапальними властивостями, а деякі з них за показниками активності наближаються до або перевищують препарат порівняння.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pirlamarla P. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease / P. Pirlamarla, R. Bond // Trends Cardiovascular Medicine. – 2016. – **26**. – P. 675–680. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.04.011.
2. Brenner P. Regulation of Inflammation: A review of recent advances in anti-inflammatory strategies / P. Brenner, T. Krakauer // Current Medicinal Chemistry. – 2003. – **2**. – P. 274–283. DOI: 10.2174/1568014033483752.

3. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review / S. Bacchi, P. Palumbo, A. Sponta [et al.] // Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry. – 2012. – **11**. – P. 52–64. DOI: 10.2174/187152312803476255.
4. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review / S. Kaur, M. Ramandeep, K. Rohit [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2017. – **75**. – P. 406–423. DOI: 10.1016/j.bioorg.2017.10.014.

5. Kaminsky D. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry / D. Kaminsky, A. Kryshchysyn, R. Lesyk // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – **140**. – P. 542–594. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.09.031.
6. Kumar R. Biological prospective of 4-thiazolidinone: a review / R. Kumar, S. Patil // *Hygeia: journal for drugs and medicines*. – 2017. – **9** (1). – P. 80–97. DOI: 10.15254/H.J.D.Med.9.2017.166.
7. Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents / A. Kryshchysyn, D. Kaminsky, O. Karpenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – **174**. – P. 292–308. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.052.
8. Liaras K. Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors / K. Liaras, M. Fesatidou, A. Geronikaki // *Molecules*. – 2018. – **23** (3). – P. 685–706. DOI: 10.3390/molecules23030685.
9. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives / D. Kaminsky, I. Subtelna, B. Zimenkovsky [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – **11** (6). – P. 517–530. DOI: 10.2174/1573406411666150211112049.
10. Synthesis of some C⁵ substituted 4-phenylimino-thiazolidin-2-ones as possible anti-inflammatory agents / Z. Chulovska, T. Chaban, I. Drapak [et al.] // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. – 2021. – **11**. – P. 8009–8017. DOI: 10.33263/BRIAC111.80098017.
11. Synthesis of some new 4-iminothiazolidine-2-ones as possible antioxidants agents / T. Chaban, V. Ogurtsov, I. Chaban [et al.] // *Pharmacia*. – 2019. – **66** (1). – P. 27–32. DOI: 10.3897/pharmacia.66.e35131
12. Badawya M. Synthesis of some new 5-substituted-3-phenyl-4-thioxo-2-thiazolidinones and their fused thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivatives / M. Badawya, N. Metwallya, D. Okpya // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2015. – **36** (5)–P. 511–525. DOI: 10.1080/17415993.2015.1065405
13. Anti-inflammatory evaluation of Ionidium suffruticosam Ging. in rats / R. Boominathan, B. Parimaladevi, S. Mandal [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2004. – **91**. – P. 367–370. DOI: 10.1016/j.jep.2003.12.019.
14. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of gamboge from *Garcinia hanburyi* Hook / A. Panthong, P. Norkaew, D. Kanjanapothi [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2007. – **111**. – P. 335–340. DOI: 10.1016/j.jep.2006.11.038

REFERENCES

1. Pirlamarla, P., & Bond, R.M. (2016). FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovascular Medicine*, 26, 675-680.
2. Brenner, P., & Krakauer, T. (2003). Regulation of Inflammation: A review of recent advances in anti-inflammatory strategies. *Current Medicinal Chemistry*, 2, 274-283.
3. Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 11, 52-64.
4. Kaur, S., Ramandeep, M., Rohit, K., Kapil, B., Singh, V., Shankar, R., Kaura, R., & Rawa, R. (2017). Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorganic Chemistry*, 75, 406-423.
5. Kaminsky, D., Kryshchysyn, A., & Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 542-594.
6. Kumar, R., Patil, S. (2017). Biological prospective of 4-thiazolidinone: a review. *Hygeia: Journal for Drugs and Medicines*, 9, 80-97.
7. Kryshchysyn, A., Kaminsky, D., Karpenko, O., Gzella, A., Grellier, P., & Lesyk, R. (2019). Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 174, 292-308.
8. Liaras, K., Fesatidou, M., & Geronikaki, A. (2018). Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors. *Molecules*, 23, 685-706.
9. Kaminsky, D., Subtel'na, I., Zimenkovsky, B., Karpenko, O., Gzella, A., & Lesyk, R. (2015). Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11, 517-530.
10. Chulovska, Z., Chaban, T., Drapak, I., Matychuk, V., Chaban, I., & Nektegaev, I. (2021). Synthesis of some C⁵ substituted 4-phenylimino-thiazolidin-2-ones as possible anti-inflammatory agents. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11, 8009-8017.
11. Chaban, T., Ogurtsov, V., Chaban, I., Harkov, S., & Leluykh, M. (2019). Synthesis of some new 4-iminothiazolidine-2-ones as possible antioxidants agents. *Pharmacia*, 66, 27-32.
12. Badawya, M., Metwallya, N., & Okpya, D. (2015). Synthesis of some new 5-substituted-3-phenyl-4-thioxo-2-thiazolidinones and their fused thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*, 36, 511-525.
13. Boominathan, R., Parimaladevi, B., Mandal, S., & Ghoshal, S. (2004). Anti-inflammatory evaluation of Ionidium suffruticosam Ging. in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 91, 367-370.
14. Panthong, A., Norkaew, P., Kanjanapothi, D., Taesotikul, T., Anantachoke, N., & Reutrakul, V. (2007). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of gamboge from *Garcinia hanburyi* Hook. *Journal of Ethnopharmacology*, 111, 335-340.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ C⁵ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-МЕТИЛ-4-ТИОКСО-ТИАЗОЛИДИН-2-ОНОВ

Резюме

Вступление. Изучение реакционной способности производных 4-тиазолидона и осуществление их химических превращений является перспективным направлением поиска новых биологически активных веществ. Это обусловлено широким спектром биологической активности указанного класса соединений, а также наличием ряда реакционно способных центров, позволяющих проводить разностороннюю модификацию исходной структуры. Принимая во внимание данные обстоятельства, актуальным является синтез новых веществ как потенциальных биомолекул среди указанного класса соединений.

Цель исследования – провести синтез некоторых C⁵ замещенных производных 3-метил-4-тиоксо-тиазолидин-2-она для фармакологического скрининга *in vivo* их противовоспалительной активности.

Методы исследования. Проведено органический синтез, ¹H ЯМР-спектроскопию, элементный анализ, фармакологический скрининг.

Результаты и обсуждение. Синтетическая часть работы заключалась в структурной модификации 3-метил-4-тиоксо-тиазолидин-2-она. Активная метиленовая группа в положении C⁵ указанного скаффолда проявляла СН-кислотные свойства и позволила апробировать ее в реакции азосочетания с солями арилдиазония с получением соответствующих 3-метил-5-(арил-гидразоно)-4-тиоксо-тиазолидин-2-онов. Строение полученных соединений и интерпретация проведенных химических исследований подтверждены данными элементного анализа и ¹H ЯМР-спектроскопии. Влияние синтезированных веществ на протекание экссудативной фазы воспаления изучали на основе карагениновой модели воспалительного отека лап белых крыс. Наличие воспалительной реакции устанавливали по изменению объема конечности онкометричным методом в начале опыта и через 4 ч после введения флогогенного агента. Для сравнения в аналогичных условиях изучали противовоспалительный эффект известного противовоспалительного лекарственного средства – ибупрофена. Полученные результаты фармакологического скрининга показали, что синтезированные соединения обладают противовоспалительными свойствами, а некоторые из них по показателям активности приближаются к или превышают препарат сравнения.

Выводы. В результате структурной модификации 3-метил-4-тиоксо-тиазолидин-2-она по положению C⁵ синтезировано серию новых 3-метил-5-(арил-гидразоно)-4-тиоксо-тиазолидин-2-онов. Проведенные исследования противовоспалительной активности синтезированных соединений демонстрируют потенциал поиска противовоспалительных агентов среди указанного класса соединений. Мы продолжаем исследовать реакционную способность, а также химические превращения с перспективой изучения биологической активности этого класса соединений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: органический синтез; 3-метил-4-тиоксо-тиазолидин-2-оны; азосочетания; противовоспалительная активность.

Z. I. Chulovska, I. V. Drapak, T. I. Chaban, I. A. Nektagev
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF SOME C⁵ SUBSTITUTED 3-METHYL-4-THIOXO-THIAZOLIDIN-2-ONES

Summary

Introduction. The study of the reactivity of 4-thiazolidone derivatives and the implementation of their chemical transformations is a promising area for the search for new biologically active substances. This is due to the wide range of biological activity of this class of compounds, as well as the presence of a number of reactive centers, which allows for various modifications of the original structure. Taking into account these circumstances, the synthesis of new substances as potential drug-like molecules among this class of compounds is relevant.

The aim of the study – to synthesize some C⁵ substituted derivatives of 3-methyl-4-thioxo-thiazolidin-2-one for pharmacological screening *in vivo* of their anti-inflammatory activity.

Research Methods. Organic synthesis, ¹H NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening were performed.

Results and Discussion. The synthetic part of the work consisted in the structural modification of 3-methyl-4-thioxo-thiazolidin-2-one. The active methylene group at the C⁵ position of the said scaffold exhibits CH-acidic properties and allows to carry out the azo coupling reaction with aryldiazonium salts to give the corresponding 3-methyl-5-(aryl-hydrazone)-4-thioxo-thiazolidin-2-ones. The structure of the obtained compounds and the interpretation of the performed chemical studies were confirmed by the data of elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy. The study of the effect of synthesized substances on the course of the exudative phase of inflammation was performed on the basis of the carrageenan model of inflammatory edema of the paws of white rats. The presence of an inflammatory reaction was established with a change in the volume of the limb by the oncometric method at the beginning of the experiment and 4 hours after the introduction of the phlogogenic agent. For comparison, the anti-inflammatory effect of Ibuprofen was studied under similar conditions. The synthesized compounds have anti-inflammatory properties, and some of them in terms of activity are close to or exceed the comparison drug.

Conclusions. As a result of structural modification of 3-methyl-4-thioxo-thiazolidin-2-one at position C⁵, a series of novel 3-methyl-5-(aryl-hydrazone)-4-thioxo-thiazolidin-2-ones was synthesized. The studies carried out on the anti-inflammatory activity of the synthesized compounds demonstrate the potential to search for anti-inflammatory agents among this class of compounds. We are continuing to study the reactivity and chemical transformations with the prospect of studying the biological activity of this class of compounds.

KEY WORDS: organic synthesis; 3-methyl-4-thioxo-thiazolidin-2-one; azo coupling; anti-inflammatory activity.

Отримано 10.11.20

Адреса для листування: Т. І. Чабан, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: chabantaras@ukr.net.