



УДК 615.012.1:547.789.1

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.4.11656>

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ТІАЗОЛО[4,3-*b*]ХІНАЗОЛІНІВ

З. І. Чуловська, І. В. Драпак, І. Г. Чабан, І. О. Нектегаєв

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
chulovskazoriana@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
09.10.2020

Після доопрацювання / Revised:
23.10.2020

Прийнято до друку / Accepted:
26.10.2020

Ключові слова:

внутрішньомолекулярна
циклізація;
тіазоло[4,3-*b*]хіназоліни;
реакція Кньовенагеля;
азосполучення;
протизапальна активність.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Здійснити синтез деяких тіазоло[4,3-*b*]хіназолінів та провести дослідження протизапальної активності новосинтезованих сполук.

Матеріали і методи. Органічний синтез, ¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Результати й обговорення. З метою отримання нових біологічно активних речовин, ми запропонували спосіб формування важкодоступної тіазоло[4,3-*b*]хіназолінової системи, який базується на внутрішньомолекулярній циклізації 2-(2-оксо-тіазолідин-4-іліденеаміно)-бензоатної кислоти. На основі реакцій Кньовенагеля та азосполучення проведено функціоналізацію положення С³ базового 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону з утворенням відповідних 3-ариліден та 3-арилгідразопохідних. Будову отриманих сполук та інтерпретацію проведених хімічних досліджень підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР ¹H-спектроскопією. Проведено фармакологічний скринінг протизапальної активності сполук. Отримані результати дозволили виділити 2 сполуки з вираженим протизапальним ефектом, які за показниками активності наближаються до або перевищують препарат порівняння Ібупрофен, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протизапальних агентів.

Висновки. Встановлено, що при використанні м'яких дегідратуючих засобів 2-(2-оксотіазолідин-4-іліденеаміно)-бензоатної кислоти зазнає циклізації з утворенням базового 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону. Отриманий скафолд апробовано у реакціях Кньовенагеля та азосполучення з отриманням відповідних С³ заміщених тіазоло[4,3-*b*]хіназолінів. У процесі вивчення протизапальної активності виділено 2 високоактивні сполуки.

Вступ. Запалення є основним патогенетичним компонентом багатьох захворювань різної етіології та однією із найважливіших проблем загальної патології і клініки. Ця реакція організму на пошкодження бере участь у формуванні багатьох захворювань [1]. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) є найкращими широко застосовуваними терапевтичними засобами для лікування запалення та мають вели-

чезну терапевтичну користь при лікуванні різних типів запального процесу [2]. Однак на даний час НПЗЗ можуть мати суттєві серйозні побічні ефекти. Наявні на сьогодні дані вказують на те, що селективні інгібітори СОХ-2 мають побічні впливи на серцево-судинну систему – підвищений ризик інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії [3]. Тому розробка протизапальних засобів

з альтернативними механізмами дії, що приведе до посилення їх терапевтичного ефекту та зменшення токсичних реакцій, матиме велику суспільну значимість.

В останні роки зростає інтерес до нітрогеновмісних конденсованих гетероциклічних систем, оскільки багато з них проявляють різноманітні види біологічної активності. Тіазоло[4,3-*b*]хіназоліни є одними з маловивчених і важкодоступних представників цього класу сполук. Вони мають досить широкий спектр фармакологічної активності [4–9], що є вагомою підставою пошуку нових біологічно активних речовин серед зазначених гетероциклів.

Мета роботи – синтез деяких тіазоло[4,3-*b*]хіназолінів, шляхом синтезу та подальшої структурної модифікації 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону з наступним дослідженням протизапальної активності синтезованих сполук.

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Синтетичні дослідження проведено з використанням реактивів компаній «Merck» (Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (США). Спектри ¹H ЯМР одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400 (США), розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу відповідають вирахуванню (±0,3 %). Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук проводили *in vivo* на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів.

Результати й обговорення. Вперше одержаний у нашому університеті 2-(2-оксо-тіазолідин-4-іліденеаміно)-бензоатної кислоти (**1**) [10] відрізняється від інших 4-імінотіазолідин-2-онів наявністю карбоксильного центру, просторово близько розташованого до тіазолідинового кільця. Зазначена сполука становить значний інтерес із двох причин: по-перше, вона є потенційною фізіологічно активною сполукою як N-заміщене похідне антранілової кислоти; по-друге, враховуючи просторову близькість реакційноздатних атомних центрів, на її основі можливий синтез конденсованих гетероциклічних систем із тіазолідиновим кільцем. Вона може закривати цикл із тіазолідоном за ребром «с» або за ребром «d» (схема 1):

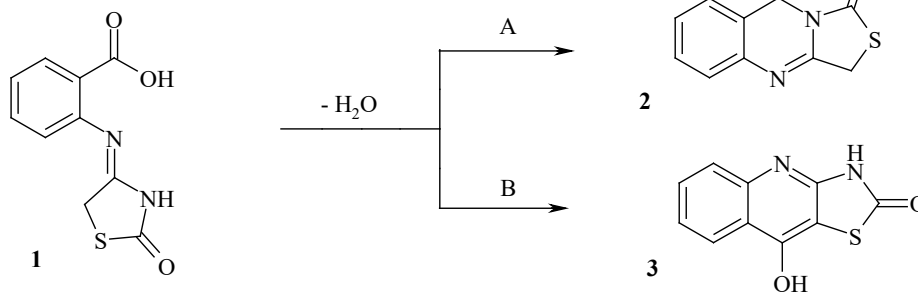


Схема 1. Синтез 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону.

Циклізація за ребром «с» є більш вірогідною, враховуючи високу рухливість атома Гідрогену в положенні N³ і переважаючу схему циклізації з утворенням внутрішнього аміду.

Дослідження показали, що при використанні дегідратуючих засобів реакція відбувається з утворенням сполуки **2** – 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону, представника маловивченої гетероциклічної системи, який за рахунок можливої функціоналізації за різними положеннями є перспективним «структурним блоком» в комбінаторному синтезі «лікоподібних молекул».

Встановлення факту наявності вільної метиленової групи 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону ми використали не тільки для доведення перебігу реакції за схемою А (схема 1). Виявилось, що за зазначеною групою досить легко проходить реакція Кньюенагеля з ароматичними альдегідами. Зазначене перетворення відбувається у середовищі ацетатної кислоти при взаємодії еквімолярних кількостей сполуки **2** та відповідних ароматичних альдегідів із використанням якості каталізатора моноаміноетанолу (схема 2). Отримані 3-ариліден-3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діони (**4-8**) являють собою жовті або помаранчеві кристали, не розчинні у воді та органічних розчинниках, частково розчинні у ДМФА, ДМСО, піридині.

Також вільну метиленову групу сполуки **2** було апробовано у реакції азосполучення. Встановлено, що 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (**2**) вступає в реакцію з солями арилдіазонію, що призводить до отримання неописаних у хімічній літературі 3-арилгідрозопохідних тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону (**9-11**) (схема 2). Синтезовані сполуки являють собою жовті кристали, не розчинні у воді, частково розчинні у ДМФА та ДМСО.

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин використано методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. Спектр ЯМР ¹H 3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону (**2**) характеризується наявністю сигналу протону метиленової групи при 4,57 м.ч., а також двома триплетами при 7,60 і 7,90 м.ч. та двома дуплетами при 7,68 та 8,21 м.ч. для чотирьох ароматичних протонів, що повністю підтверджує внутрішньомолекулярну циклі-

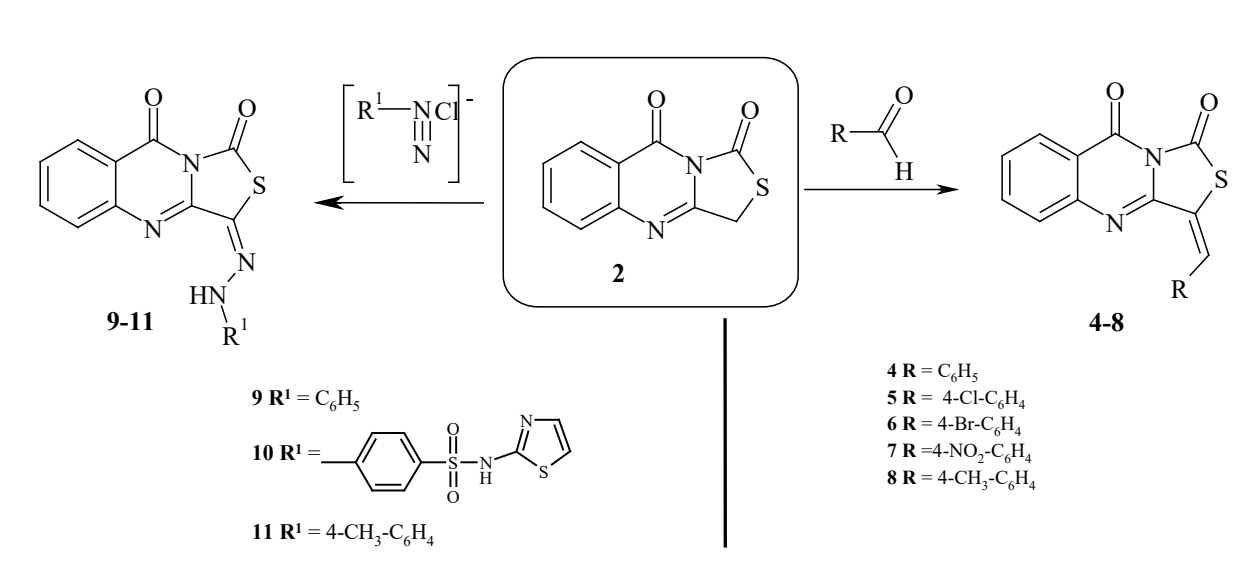


Схема 2. Синтез C³ заміщених похідних тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діонів.

зацію 2-(2-оксо-тіазолідин-4-іліденаміно)-бензоатної кислоти за ребром «с». Проходження реакцій як Кньовенагеля, так і азосполучення доведено відсутністю сигналів метилової групи в базовому скафолді, а також сигналами ароматичних залишків, які представлені у вигляді системи синглетів, дублетів та мультиплетів у відносно широких межах, в області 6.83–10.23 м.ч. Наявність екзоциклічної NH групи, яка підтверджує отримання цільових сполук **9–11** за реакцією азосполучення у гідрозо-формі, можна спостерігати у вигляді синглету в області 11.03–12.12 м.ч. Також для спектрів ЯМР продуктів за реакцією Кньовенагеля (**4–8**), характерним є наявність сигналу метиліденової групи в діапазоні 8.22–8.31 м.ч. Спектральні характеристики синтезованих сполук наведено в експериментальній частині.

З метою пошуку нових біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів, синтезовані

тіазоло[4,3-*b*]хіназоліни стали об'єктами дослідження їхньої протизапальної активності. Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне [11]. Вивчення впливу синтезованих речовин на перебіг ексудативної фази запалення проводили на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [12]. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися у звичайних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових досліджень [11]. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – Ібупрофену в середньотерапевтичних дозах.

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	2.20 ± 0.050	–	7	1.95 ± 0.045	11.3
1	1.81 ± 0.040	18.0	8	2.03 ± 0.045	7.9
2	1.28 ± 0.030	42.0	9	1.68 ± 0.040	23.7
4	1.62 ± 0.040	26.5	10	1.91 ± 0.045	13.4
5	1.46 ± 0.035	33.7	11	1.80 ± 0.045	18.1
6	1.33 ± 0.035	39.8	Ібупрофен	1.32 ± 0.035	40.2

Примітка: СПС – стандартна помилка середнього.

За даними таблиці, синтезовані сполуки проявляють різну протизапальну активність – від практично повної її відсутності до виразного протизапального ефекту. Для основної частини досліджуваних речовин протизапальна активність є нижчою порівняно з Ібупрофеном. Однак для сполук **2** та **6** протизапальний ефект є еквівалентним ефекту еталонного лікарського засобу, величини пригнічення запальної реакції якими становлять 42,0 % для сполуки **2** та 39,8 % для сполуки **6**. Це дає можливість зробити висновок про доцільність пошуку нових протизапальних агентів серед тіазолохіназолінів.

Експериментальна частина

Синтетична частина. **3H-Тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (2).** 0,005 моль 4-(о-карбоксифеніліміно)-тіазолідону-2 кип'яють 15 хв у 130 мл ацетатного ангідриду, після чого охолоджують і виливають у 100 мл води. Після розкладання ацетатного ангідриду осад відфільтровують, промивають водою, метанолом і висушують. Перекристалізують з ацетатної кислоти. Вихід – 80 %, т.пл. – 218 °С. Спектр ЯМР ¹H: 4.57 с (2H, CH₂), 7.60 т (1H, J = 7.49 Гц, J = 7.51 Гц, Ar), 7.68 д (1H, J = 8.04 Гц, Ar), 7.90 т (1H, J = 7.52 Гц, J = 7.65 Гц, Ar), 8.21 д (1H, J = 7.96 Гц, Ar). Знайдено, %: С, 54.97; Н, 2.81; N, 13.02. C₁₀H₈N₂O₂S. Обчислено, %: С, 55.04; Н, 2.77; N, 12.84.

Загальна методика синтезу відповідних 3-ариліден-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діонів (4–8). Суміш 0,005 моль 3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону (**2**), 0,005 моль відповідного ароматичного альдегіду, 60 мл ацетатної кислоти і 3 мл моноаміноетанолу нагрівають на киплячому водному огрівнику 1 год. Після охолодження суміш виливають у 100 мл води, осад відфільтровують, промивають водою, висушують. Перекристалізують з ацетатної кислоти.

3-Бензиліден-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (4). Вихід – 95 %, т.пл. – 224 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.42 т (1H, J = 7.25 Гц, J = 7.64 Гц, Ar), 7.54–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.83 д (1H, J = 7.64 Гц, Ar), 7.97 д (2H, J = 6.91 Гц, C₆H₅), 8.02 т (1H, J = 7.99 Гц, J = 7.50 Гц, Ar), 8.25 д (1H, J = 7.51 Гц, Ar), 8.31 с (1H, CH). Знайдено, %: С, 66.70; Н, 3.32; N, 9.47. C₁₇H₁₀N₂O₂S. Обчислено, %: С, 66.65; Н, 3.29; N, 9.14.

3-(4-Хлоро-бензиліден)-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (5). Вихід – 92 %, т.пл. – 252–253 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.39 т (1H, J = 7.38 Гц, J = 7.77 Гц, Ar), 7.71 д (2H, J = 8.49 Гц, C₆H₄), 7.79 д (1H, J = 7.69 Гц, Ar), 7.84 с (1H, C₆H₄), 7.95 т (1H, J = 8.01 Гц, J = 7.55 Гц, Ar), 8.07 д (1H, J = 8.50 Гц, C₆H₄), 8.23 д (1H, J = 7.55 Гц, Ar), 8.47 с (1H, CH). Знайдено, %: С, 59.21; Н, 2.54; N, 8.14. C₁₇H₉ClN₂O₂S. Обчислено, %: С, 59.32; Н, 2.66; N, 8.22.

3-(4-Бром-бензиліден)-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (6). Вихід – 88 %, т.пл. – 246 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.37 т (1H, J = 7.43 Гц, J = 7.74 Гц, Ar), 7.65 д (2H, J = 8.45 Гц, C₆H₄), 7.73 д (1H, J = 7.73 Гц, Ar), 7.82 с (1H, C₆H₄), 7.88 т (1H, J =

7.98 Гц, J = 7.49 Гц, Ar), 7.98 д (1H, J = 8.53 Гц, C₆H₄), 8.15 д (1H, J = 7.50 Гц, Ar), 8.22 с (1H, CH). Знайдено, %: С, 53.17; Н, 2.26; N, 6.95. C₁₇H₉BrN₂O₂S. Обчислено, %: С, 53.00; Н, 2.35; N, 7.27.

3-(4-Ніпро-бензиліден)-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (7). Вихід – 92 %, т.пл. – 252–253 °С. Спектр ЯМР ¹H: 7.45 т (1H, J = 7.45 Гц, J = 7.77 Гц, Ar), 7.77 д (2H, J = 8.43 Гц, C₆H₄), 7.81 д (1H, J = 7.67 Гц, Ar), 7.88 с (1H, C₆H₄), 7.94 т (1H, J = 7.75 Гц, J = 7.24 Гц, Ar), 8.06 д (1H, J = 8.50 Гц, C₆H₄), 8.21 д (1H, J = 7.42 Гц, Ar), 8.29 с (1H, CH). Знайдено, %: С, 57.90; Н, 2.91; N, 12.16. C₁₇H₉N₃O₄S. Обчислено, %: С, 57.85; Н, 2.86; N, 11.93.

3-(4-Метил-бензиліден)-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (8). Вихід – 80 %, т.пл. – 243 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.07 с (1H, CH₃), 7.48 т (1H, J = 7.51 Гц, J = 7.81 Гц, Ar), 7.80 д (2H, J = 8.38 Гц, C₆H₄), 7.84 д (1H, J = 7.65 Гц, Ar), 7.90 с (1H, C₆H₄), 7.99 т (1H, J = 7.81 Гц, J = 7.15 Гц, Ar), 8.12 д (1H, J = 8.46 Гц, C₆H₄), 8.26 д (1H, J = 7.21 Гц, Ar), 8.31 с (1H, CH). Знайдено, %: С, 67.56; Н, 3.82; N, 8.88. C₁₈H₁₂N₂O₂S. Обчислено, %: С, 67.48; Н, 3.78; N, 8.74.

Загальна методика одержання 3-арилгідразо-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діонів (9–11).

0,01 моль Ароматичного аміну розчиняють у суміші 3 мл концентрованої хлоридної кислоти і 6 мл води і діазотують 0,72 г натрій нітриту, розчиненого у 4 мл води. Отриману сіль діазонію додають впродовж 30 хв при охолодженні і перемішуванні до розчину 0,01 моль 3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону в 80 мл крижаної ацетатної кислоти, яка містить 4,0 г безводного натрій ацетату (рН 4,5–5,0) при перемішуванні та охолодженні. Суміш залишають на 12 год за кімнатної температури, після чого виливають у 200–300 мл води. Осад відфільтровують, промивають водою і висушують.

3-(Феніл-гідразоно)-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (9). Вихід – 74 %, т.пл. – 260 °С. Спектр ЯМР ¹H: 7.42 д (1H, J = 8.00 Гц, Ar), 7.56–7.59 м (3H, C₆H₅), 7.62 т (1H, J = 8.03 Гц, J = 7.83 Гц, Ar), 7.77 д (2H, J = 8.1 Гц, C₆H₅), 7.93 т (1H, J = 7.53 Гц, J = 7.30 Гц, Ar), 8.22 д (1H, J = 7.54 Гц, Ar), 12.09 с (1H, NH). Знайдено, %: С, 59.44; Н, 3.03; N, 17.49. C₁₆H₁₀N₄O₂S. Обчислено, %: С, 59.62; Н, 3.13; N, 17.38.

4-[N'-1,9-Діоксо-9H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-3-іліден]-гідразино]-N-тіазол-2-іл-бензенсульфаніламід (10). Вихід – 97 %, т.пл. – 264–266 °С. Спектр ЯМР ¹H: 6.83 д (1H, J = 4.1 Гц, тіазол), 7.26 д (1H, J = 4.3 Гц, тіазол), 7.42 д (1H, J = 8.00 Гц, Ar), 7.62 т (1H, J = 8.03 Гц, J = 7.83 Гц, Ar), 7.81 т (4H, J = 8.13 Гц, J = 6.98 Гц, C₆H₄), 7.93 т (1H, J = 7.53 Гц, J = 7.30 Гц, Ar), 8.22 д (1H, J = 7.54 Гц, Ar), 11.03 с (1H, NH), 12.07 с (1H, NH). Знайдено, %: С, 47.11; Н, 2.55; N, 17.02. C₁₉H₁₂N₆O₄S₃. Обчислено, %: С, 47.10; Н, 2.50; N, 17.34.

3-п-(Толіл-гідразоно)-3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діон (11). Вихід – 80 %, т.пл. – 260 °С.

Спектр ЯМР ^1H : 2.40 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 7.35 д (2H, $J = 7.41$ Гц, C_6H_4), 7.43 д (1H, $J = 7.88$ Гц, Ar), 7.75д (2H, $J = 7.59$ Гц, C_6H_4), 7.57 т (1H, $J = 8.08$ Гц, $J = 7.65$ Гц, Ar), 7.88 т (1H, $J = 7.55$ Гц, $J = 7.37$ Гц, Ar), 8.23 д (1H, $J = 7.57$ Гц, Ar), 12.12 с (1H, NH). Знайдено, %: С, 60.51; Н, 3.64; N, 16.37. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С, 60.70; Н, 3.60; N, 16.66.

Протизапальна активність. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 180–200 г. 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 досліду і через 4 години після введення флогенного агенту. За 0,5 год до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувану речовину. Інгибування запальної реакції виражали у відсотках від зменшення об'єму лапи і розраховували за наступною формулою:

$$\% \text{ Інгибування} = \frac{V_{\text{к}} - V}{V_{\text{к}}} \cdot 100 \%$$

де $V_{\text{к}}$ – збільшення обсягу лапи в контрольній групі тварин;

V – збільшення обсягу лапи у тварин, яким вводили досліджувані речовини.

Висновки. 1. Встановлено, що при використанні м'яких дегідратуючих засобів 2-(2-оксотіазолідин-4-іліденеаміно)-бензоатної кислоти зазнає циклізації з утворенням 3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону – представника маловивченої гетероциклічної системи.

2. При взаємодії 3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону з ароматичними альдегідами в умовах реакції Кньюенагеля синтезовано відповідні 3-ариліденпохідні зазначеної сполуки.

3. Проведено структурну функціоналізацію 3H-тіазоло[4,3-*b*]хіназолін-1,9-діону шляхом його азосполучення з солями арилдіазонію, що призвело до одержання відповідних 3-арилгідразопохідних.

4. Дослідження протизапальної активності дало можливість ідентифікувати дві сполуки, які проявили активність еквівалентну ефекту еталонного лікарського засобу – Ібупрофену.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME THIAZOLO[4,3-*b*]QUINAZOLINES

Z. I. Chulovska, I. V. Drapak, I. G. Chaban, I. O. Nektegaev

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

chulovskazoriana@ukr.net

The aim of the work. To carry out the synthesis of some thiazolo[4,3-*b*]quinazolines, and to study the anti-inflammatory activity of the newly synthesized compounds.

Materials and Methods. Methods of organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening.

Results and Discussion. In order to obtain new biologically active substances, we have proposed a method for the formation of a hard-to-reach thiazolo[4,3-*b*]quinazoline system based on the intramolecular cyclization of 2-(2-oxothiazolidin-4-ylideneamino) -benzoic acid. Based on the reactions of Knoevenagel condensation and azo coupling, the functionalization of the C^3 position of the base 3H-thiazolo[4,3-*b*]quinazoline-1,9-dione was carried out with the formation of the corresponding 3-arylidene and 3-arylhdyrazo derivatives. 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. Pharmacological screening for anti-inflammatory activity was performed. The results obtained made it possible to isolate 2 compounds with a pronounced anti-inflammatory effect, which in terms of activity are close to or exceed the reference drug Ibuprofen, which suggests that this condensed system is a promising molecular framework for the design of potential anti-inflammatory agents.

Conclusions. It was found that when using dehydrating agents, 2- (2-oxothiazolidin-4-ylideneamino) -benzoic acid undergoes cyclization to form the 3H-thiazolo[4,3-*b*]quinazoline-1,9-dione. The resulting scaffold reacted in Knoevenagel condensation and azo coupling reactions to obtain the corresponding C^3 substituted thiazolo[4,3-*b*]quinazolines. In the process of studying anti-inflammatory activity, 2 highly active compounds were isolated.

Key words: intramolecular cyclization; thiazolo[4,3-*b*]quinazolines; Knoevenagel condensation; azo coupling; anti-inflammatory activity.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ТИАЗОЛО[4,3-*b*]ХИНАЗОЛИНОВ

З. И. Чуловская, И. В. Драпак, И. Г. Чабан, И. А. Нектегаев

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
chulovskazoriana@ukr.net

Цель работы. Осуществить синтез некоторых тиазоло[4,3-*b*]хиназолинов и провести исследования противовоспалительной активности новосинтезированных соединений.

Материалы и методы. Органический синтез, ¹H ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, фармакологический скрининг.

Результаты и обсуждение. С целью получения новых биологически активных веществ, мы предложили способ формирования труднодоступной тиазоло[4,3-*b*]хиназолиновой системы, основанный на внутримолекулярной циклизации 2-(2-оксо-тиазолидин-4-илиденеамино)-бензоатной кислоты. На основе реакций Кнёвенагеля и азосочетания осуществлена функционализация положения С³ базового 3*H*-тиазоло[4,3-*b*]хиназолин-1,9-диона с образованием соответствующих 3-арилиден и 3-арилгидразопроизводных. Строение полученных соединений и интерпретация проведенных химических исследований подтверждена данными элементного анализа и ЯМР ¹H-спектроскопии. Проведено фармакологический скрининг противовоспалительной активности. Полученные результаты позволили выделить 2 соединения с выраженным противовоспалительным эффектом, которые по показателям активности приближаются к или превышают препарат сравнения Ибупрофен, что дает основания считать указанную конденсированную систему перспективным молекулярным каркасом для дизайна потенциальных противовоспалительных агентов.

Выводы. Установлено, что при использовании мягких дегидратирующих средств 2-(2-оксотиазолидин-4-илиденеамино)-бензоатная кислота подвергается циклизации с образованием базового 3*H*-тиазоло[4,3-*b*]хиназолин-1,9-диона. Полученный скаффолд апробирован в реакциях Кнёвенагеля и азосочетания с получением соответствующих С³ замещенных тиазоло[4,3-*b*]хиназолинов. В процессе изучения противовоспалительной активности выделено 2 высокоактивных соединения.

Ключевые слова: внутримолекулярная циклизация; тиазоло[4,3-*b*]хиназолины; реакция Кнёвенагеля; азосочетания; противовоспалительная активность.

Список бібліографічних посилань

1. Brenner P., Krakauer T. Regulation of Inflammation: A review of recent advances in anti-inflammatory strategies. *Current Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 2. P. 274–283.
2. Pirlamarla P., Bond R. M. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovascular Medicine* 2016. Vol. 26. P. 675–680.
3. Vacchi S., Palumbo P., Sponta A., Coppolino M. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 11. P. 52–64.
4. Chaban Z., Harkov S., Chaban T., Klenina O., Ogurtsov V., Chaban I. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review. *Pharmacia*. 2017. Vol. 64. P. 52–66.
5. Bekheit M., Farahat A., Abdel-Wahab B. Synthetic routes to thiazoloquinazolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016. Vol. 52. Iss. 10. P. 766–772.
6. Hassan G.S. Synthesis and antitumor activity of certain new thiazolo[2,3-*b*]quinazoline and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 23. P. 388–401.
7. Design and synthesis of thiazolo[5,4-*f*]quinazolines as DYRK1A inhibitors, part I. A. Foucourt, D. Hédou, C. Dubouilh-Benard et al. *Molecules*. 2014. Vol. 19. P. 15546–15571.
8. Synthesis and in vitro antitumor activity evaluation of 1-aryl-1*H*,3*H*-thiazolo[4,3-*b*]quinazolines. S. Grasso, N. Micale, A. Monforte, et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 35. Iss. 12. P. 1115–1119.
9. Parkhomenko O., Kovalenko S., Chernykh V. Synthesis and antimicrobial activity of 5-oxo-1-thioxo-4,5-dihydro[1,3]-thiazolo[3,4-*a*]quinazolines. *Arkivoc*. 2005. Vol. 8. P. 82–88.
10. Komaritsa I.D. Studies on azolidones and their derivatives - I. Preparation and properties of 4-iminothiazolid-2-one. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1968. Vol. 4. P. 324–325.
11. Boominathan R., Parimaladevi B., Mandal S., Ghoshal S. Anti-inflammatory evaluation of Ionidium suffruticosam Ging. in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004. Vol. 91. P. 367–370.
12. 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. Vol. 111. P. 335–340.

References

1. Brenner P, Krakauer T. Regulation of Inflammation: A review of recent advances in anti-inflammatory strategies. *Current Medicinal Chemistry*. 2003;2: 274-83. DOI: 10.2174/1568014033483752.
2. Pirlamarla P, Bond RM. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends Cardiovascular Medicine* 2016;26: 675-80. DOI: 10.1016/j.tcm.2016.04.011.
3. Vacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino M. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2012;11: 52-64. DOI:10.2174/187152312803476255.
4. Chaban Z, Harkov S, Chaban T, Klenina O, Ogurtsov V, Chaban I. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review. *Pharmacia*. 2017;64: 52-66.
5. Bekheit M, Farahat A, Abdel-Wahab B. Synthetic routes to thiazoloquinazolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016;52(10): 766-72. DOI: 10.1007/s10593-016-1961-0.
6. Hassan GS. Synthesis and antitumor activity of certain new thiazolo[2,3-b]quinazoline and thiazolo[3,2-a]pyrimidine. *Medicinal Chemistry Research*. 2013;23: 388-401. DOI: 10.1007/s00044-013-0649-6.
7. Foucourt A, Hédou D, Dubouilh-Benard C, Désiré L, Casagrande A, Leblond B, Loäec N, Meijer L, Besson T. Design and synthesis of thiazolo[5,4-f]quinazolines as DYRK1A inhibitors, part I. *Molecules*. 2014;19: 15546-71. DOI: 10.3390/molecules191015546.
8. Grasso S, Micale N, Monforte A, Polimeni S, Zappalà M. Synthesis and in vitro antitumor activity evaluation of 1-aryl-1H,3H-thiazolo[4,3-b]quinazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000;35(12): 1115-9. DOI: 10.1016/s0223-5234(00)01195-8.
9. Parkhomenko O, Kovalenko S, Chernykh V. Synthesis and antimicrobial activity of 5-oxo-1-thioxo-4,5-dihydro[1,3]-thiazolo[3,4-a]quinazolines. *Arkivoc*. 2005;8: 82-8. DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.807.
10. Komaritsa ID. Studies on azolidones and their derivatives - I. Preparation and properties of 4-iminothiazolid-2-one. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1968;4: 324-5. DOI: 10.1007/BF00755270.
11. Boominathan R, Parimaladevi B, Mandal S, Ghoshal S. Anti-inflammatory evaluation of Ionidium suffruticosam Ging in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;91: 367-70. DOI: 10.1016/j.jep.2003.12.019.
12. Panthong A, Norkaew P, Kanjanapothi D, Taesotikul T, Anantachoke N, Reutrakul V. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the extract of gamboge from *Garcinia hanburyi* Hook. *Journal of Ethnopharmacology* 2007;111: 335-40. DOI: 10.1016/j.jep.2006.11.038.

Відомості про авторів

Чуловська З. І. – старший маркетолог відділу безрецептурних препаратів, ПАТ Фармак, Київ, Україна. E-mail: chulovskazoriana@ukr.net, ORCID 0000-0001-9992-7858

Драпак І. В. – д. фармац. наук, доцент, завідувач кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: iradrapak@ukr.net, ORCID 0000-0002-6830-2908

Чабан І. Г. – канд. фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: chabanihor@ukr.net, ORCID 0000-0002-5146-5655

Нектегаєв І. О. – старший лаборант кафедри фармакології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: i_nektegaev@ukr.net, ORCID 0000-0001-8907-7802

Information about the authors

Chulovska Z. I. – senior marketer of over-the-counter drugs, JSC Farmak Kyiv, Ukraine. E-mail: chulovskazoriana@ukr.net, ORCID 0000-0001-9992-7858

Drapak I. V. – DSc (Pharmacy), Associate Professor, Head of the General, Bioinorganic, Physical, Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Lviv, Ukraine E-mail: iradrapak@ukr.net, ORCID 0000-0002-6830-2908

Chaban I. G. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Lviv, Ukraine E-mail: chabanihor@ukr.net, ORCID 0000-0002-5146-5655

Nektegaev I. O. – senior laboratory assistant of the Pharmacology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Lviv, Ukraine. E-mail: i_nektegaev@ukr.net, ORCID 0000-0001-8907-7802