



DOI: 10.11603/2312-0967.2026.2.15980

УДК 615.36:61-31/32:547.95

ПЕРСПЕКТИВИ ТІАЗОЛЬНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ ЯК ІННОВАЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ АГЕНТІВ: ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

І. Г. Чабан¹, М. І. Лелюх¹, З. І. Чуловська², О. Ю. Касянчук¹, Т. І. Чабан¹, Р.М. Лисюк¹¹Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»²ТОВ «Гедеон Ріхтер»
chabantaras@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Дата першого надходження
рукопису до видання / Received:
02.04.2026Дата прийняття статті до друку
після рецензування / Accepted:
26.05.2026Дата публікації статті / Published:
29.05.2026Стаття поширюється на умовах
ліцензії відкритого доступу
(CC BY 4.0)

Ключові слова:

тіазольні гетероцикли,
протизапальна активність,
структурно-активнісні залежності,
протизапальні засоби.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Систематизація сучасних літературних даних щодо протизапальної дії гетероциклічних сполук на основі тіазолу, з акцентом на їхню класифікацію, механізми дії, структурно-активнісні залежності, включно з мультифункціональними підходами та «prodrug» (з англ. – «проліки») –концепціями.**Матеріали і методи.** Інформаційно-аналітичну основу роботи сформовано шляхом систематизованого пошуку наукових публікацій у міжнародних базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed/MEDLINE та Google Scholar за період 2011–2026 рр. із пріоритетом досліджень на останні 5 років. До аналізу включали повнотекстові оригінальні дослідження з кількісною оцінкою протизапальної активності тіазоловмісних похідних. Узагальнення здійснювали із застосуванням системного, порівняльного та контент-аналізу для встановлення закономірностей «структура-активність» і визначення перспектив структурної оптимізації тіазоловмісних сполук.**Результати й обговорення.** Тіазольні гетероцикли займають провідне місце в сучасному хімічному дизайні завдяки своїй структурній гнучкості, високій біологічній активності та можливості багатофункціональної модифікації. Враховуючи глобальне зростання поширеності запальних захворювань, а також обмеження традиційних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) через побічні ефекти та резистентність, виникає нагальна потреба у нових протизапальних агентах з підвищеним терапевтичним індексом. У цьому огляді систематизовано сучасні дані щодо класифікації тіазольних сполук з протизапальною активністю, їхніх механізмів дії, а також результатів доклінічних досліджень *in vitro* (з лат. – «у склі»). Особлива увага приділена перспективам оптимізації молекул через мультифункціональні підходи, «prodrug»-стратегії та гібридизацію фармакофорів.**Висновки.** Сформульовано ключові виклики та перспективні напрямки створення потенційних протизапальних агентів на основі тіазольного ядра, включно з необхідністю стандартизації методів оцінки, впровадження комп'ютерного моделювання та ШІ (штучний інтелект)-дизайну. Цей огляд створює наукову основу для подальшого розвитку тіазольних протизапальних агентів та їх інтеграції у сучасну фармакотерапію.

Вступ. Запальні процеси лежать в основі широкого спектру патологій, від гострих інфекційних станів до хронічних захворювань серцево-судинної, аутоімунної та нейродегенеративної природи [1, 2, 3]. Незважаючи на прогрес у фармакології, існуючі протизапальні препарати, зокрема нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) та глюкокортикоїди, залишаються обмеженими через небажані побічні ефекти, серед яких найбільш поширеними є гастротоксичність, нефротоксичність, кардіоваскулярні ризики та розвиток медикаментозної резистентності [4, 5]. У цьому контексті зростає зацікавленість у пошуку нових молекулярних платформ, які б забезпечували високу ефективність при мінімальній токсичності та здатності адресно модулювати запальні сигнальні каскади.

Тіазольні гетероцикли володіють сприятливими фізико-хімічними властивостями, високою метаболічною стабільністю та здатністю брати участь у різноманітних молекулярних взаємодіях з біомішенями. Завдяки своєму гетероароматичному ядру, а також електронній та структурній різноманітності, вони мають значний потенціал для створення інноваційних протизапальних агентів [6, 7, 8]. Їхній азото- та сірковмісний центри є сприятливим для формування взаємодій з ключовими ферментами та рецепторами запальної відповіді, включно з COX/LOX системами, NF- κ B та MAPK шляхами [9, 10, 11]. Це обумовлює пригнічення фосфорилування ключових компонентів (p65, ERK, JNK, p38) і зменшення експресії прозапальних медіаторів, що лежить в основі їх протизапальної дії *in vitro* у LPS-стимульованих макрофагах [12, 13].

Крім того, ядро тіазолу може функціонувати як біозостер для інших гетероциклічних систем, що дозволяє успішно та раціонально оптимізувати фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості [14, 15]. Більше того, тіазольний цикл може бути інтегрованим у гібридні структури з іншими фармакофорними фрагментами, що дозволяє одночасно реалізовувати декілька механізмів дії, включаючи антиоксидантні та нейропротекторні ефекти [16, 17, 18].

Проте, незважаючи на наявні здобутки, дослідження похідних тіазолу як протизапальних засобів все ще триває, і багато структурних класів та механізмів дії ще не повністю з'ясовані. Тому комплексний огляд, який об'єднує хімічну класифікацію, взаємозв'язок структура-активність (англ. – «structure-activity relationship», SAR), механістичні дані й трансляційний потенціал, є своєчасним та необхідним. У цьому огляді ми систематизовано розглядаємо сучасний ландшафт протизапальних сполук на основі тіазолу. Зокрема, особлива увага приділяється ключовим тенденціям SAR, стратегіям біологічної оцінки та майбутнім напрямкам оптимізації, які можуть пришвидшити відкриття безпечніших і ефективніших протизапальних терапевтичних засобів.

Метою роботи була систематизація сучасних літературних даних щодо протизапальної дії

похідних 1,3-тіазолу, з акцентом на їхню класифікацію, механізми дії, структурно-активнісні залежності. Окремо розглядаються перспективні стратегії оптимізації, включно з мультифункціональними підходами, «prodrug»-концепціями та покращенням фармакокінетичних властивостей.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження слугували інформаційні наукові джерела щодо протизапальних властивостей функціонально заміщених похідних на основі тіазольного ядра. У роботі застосовано комплексний підхід, що поєднував цілеспрямований інформаційний пошук у провідних міжнародних наукових базах даних із подальшим системним та контент-аналізом відібраних джерел. Системний аналіз забезпечив структуровану оцінку результатів досліджень з урахуванням методології, типу експериментальних моделей і способів визначення протизапальної активності. Натомість контент-аналіз дозволив виокремити повторювані наукові концепти, фармакофорні фрагменти та характерні структурні модифікації, що впливають на біологічну дію. Подальше узагальнення та порівняльна оцінка отриманих даних сприяли формуванню науково обґрунтованих напрямків структурної оптимізації тіазоловмісних сполук відповідно до сучасних методологічних вимог до підготовки оглядових досліджень.

Результати та їх обговорення. 1. Класифікація похідних тіазолу з протизапальною активністю

Класифікація тіазольних гетероциклів із протизапальною активністю є ключовим етапом для розуміння закономірностей між хімічною структурою та фармакологічною дією цих сполук. Тіазольне ядро вирізняється високою хімічною універсальністю, що дозволяє реалізувати широкий спектр молекулярних платформ – від простих моноциклічних систем до складних конденсованих і гібридних структур. Саме ця структурна різноманітність зумовлює різні механізми протизапальної дії, селективність до молекулярних мішеней та фармакокінетичні характеристики.

У сучасних дослідженнях тіазольні протизапальні агенти зазвичай класифікують залежно від типу тіазольного скафолда, ступеня насиченості циклу, наявності додаткових гетероциклічних фрагментів і характеру функціональних замісників. Такий підхід дозволяє не лише систематизувати накопичені експериментальні дані, але й створює основу для раціонального дизайну нових молекул з покращеним профілем ефективності та безпеки.

1.1. Похідні тіазолів і тіазол-2-онів

Похідні тіазолів і тіазол-2-онів формують найбільш чисельну та найкраще охарактеризовану групу протизапальних тіазольних сполук. Ці структури відзначаються відносною синтетичною доступністю та широкими можливостями функціоналізації в положеннях C-4 і C-5 тіазольного кільця [19]. Численні дослідження показали, що введення алкільних, ароматичних або гетероароматичних замісників у ці позиції суттєво впливає на рівень протизапальної активності та селективність дії [20, 21].

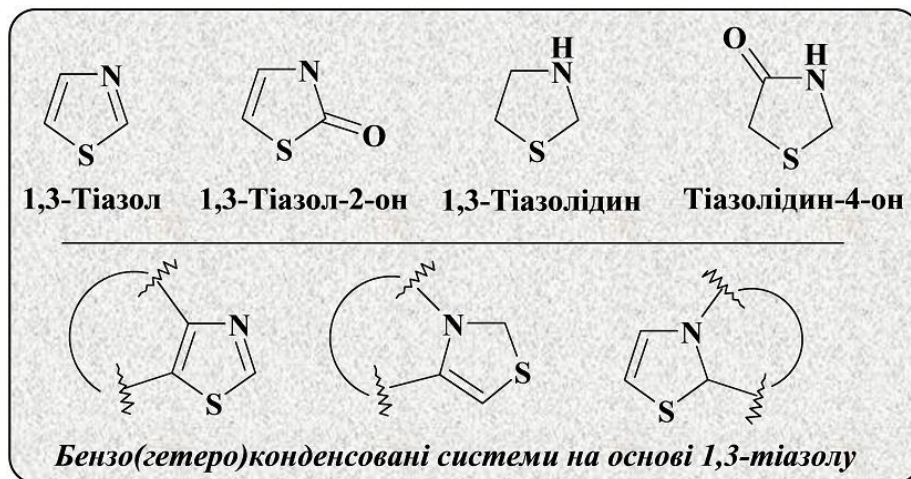


Рис. 1. Структури похідних тіазолу та їх конденсовані аналоги як потенційні протизапальні агенти

Тіазольні похідні цього класу здатні ефективно інгібувати ключові ферменти запального каскаду, зокрема циклооксигеназу-2 (COX-2) та 5-ліпоксигеназу (5-LOX), що призводить до зниження синтезу простагландинів і лейкотрієнів [10, 22]. Важливо, що низка тіазольних сполук демонструє підвищену селективність до COX-2 порівняно з COX-1, що потенційно зменшує ризик гастроінтестинальних побічних ефектів [23, 24].

Тіазол-2-они, як окремий підклас, привертають особливу увагу, завдяки наявності карбонільної групи, здатної брати участь у водневих зв'язках та диполь-дипольних взаємодіях з амінокислотними залишками активних ділянок білкових мішеней [25]. Ця особливість часто корелює з підвищеною афінністю до запальних рецепторів та стабільністю комплексу «ліганд-мішень».

1.2. Тіазолідини та споріднені структури

Тіазолідини та їх функціоналізовані похідні становлять окремий структурний клас, що характеризується насиченим п'ятичленним циклом і, відповідно, більшою конформаційною гнучкістю, порівняно з ароматичними тіазолами [26, 27]. Ця гнучкість дозволяє молекулам ефективніше адаптуватися до просторових вимог біологічних мішеней, зокрема внутрішньоклітинних сигнальних білків.

У доклінічних дослідженнях показано, що тіазолідини здатні модулювати активацію транскрипційних факторів NF-κB та AP-1, а також інгібувати MAPK-сигнальні шляхи, що відіграють ключову роль у регуляції запальної відповіді [28]. Крім того, багато представників цього класу проявляють виражений вплив на продукцію прозапальних цитокінів, знижуючи рівні TNF-α, IL-1β та IL-6 у клітинних і тваринних моделях [29, 30].

Особливу цінність мають тіазолідини з комбінованими фармакологічними властивостями, які поєднують протизапальну та антиоксидантну активність [31, 32]. Такий подвійний механізм дії є надзвичайно перспективним для терапії хронічних запальних і дегенеративних захворювань.

1.3. Конденсовані тіазольні системи

Конденсовані тіазольні системи, у яких тіазольне кільце інтегроване з бензеновими або іншими гетероциклічними фрагментами, представляють структуровану групу протизапальних агентів з підвищеною молекулярною жорсткістю [33, 34]. Така жорсткість часто сприяє покращенню селективності зв'язування з біологічними мішенями та зниженню неспецифічних взаємодій.

Ці сполуки демонструють здатність ефективно інгібувати сигнальні каскади, пов'язані з хронічним запаленням, включно з JAK/STAT та PI3K/AKT шляхами [35, 36]. Крім того, конденсовані тіазольні структури часто характеризуються підвищеною метаболічною стабільністю, що є важливим фактором для подальшої фармакологічної оптимізації.

1.4. Гібридні структури (тіазол + інші фармакофори)

Гібридні молекули, що поєднують тіазольне ядро з іншими фармакофорними фрагментами, розглядаються як один із найперспективніших напрямків сучасного протизапального дизайну. Такі сполуки дозволяють одночасно впливати на декілька патогенетичних ланок запального процесу, реалізуючи мультицільовий механізм дії.

Найбільш поширеними є гібриди тіазолу з піразолами, індолами, хіназолінами та бензотіазинами, які демонструють синергічний ефект щодо інгібування запальних медіаторів і сигнальних шляхів [37, 38]. Цей підхід гібридизації дозволяє поєднати кілька фармакофорних фрагментів у одній молекулі, що сприяє синергічному посиленню біологічної активності. Таке поєднання включає як безпосереднє інгібування запальних медіаторів, так і вплив на відповідні сигнальні шляхи, і є перспективним напрямом для оптимізації протизапальних та мультицільових терапевтичних сполук.

2. Механізми протизапальної дії похідних тіазолу

Протизапальна дія тіазольних гетероциклів формується внаслідок комплексного впливу на ключові

молекулярні механізми, що лежать в основі ініціації, підтримки та тривалої запальної реакції. Сучасні дослідження свідчать, що сполуки з тіазольним ядром здатні одночасно модулювати ферментативні системи метаболізму арахідонової кислоти, сигнальні каскади клітинної активації, експресію прозапальних медіаторів та баланс окисно-відновних процесів [9, 39]. Така мультитаргетна природа дії є особливо цінною в контексті лікування складних хронічних запальних і запально-дегенеративних захворювань.

Таке відображення узгоджується з тим, що протизапальна дія похідних тіазолу в основному реалізується через вплив на каталіз ферментів, що продукують медіатори запалення такі як простагландини, лейкотрієни тощо. Цей механізм є подібним до класичних НПЗП, але з можливістю кращої селективності і, потенційно, меншої кількості побічних ефектів у деяких випадках [8]. На відміну від класичних нестероїдних протизапальних препаратів, які зазвичай орієнтовані на один домінуючий механізм, тіазольні гетероцикли демонструють потенціал до селективної модуляції запальної відповіді без суттєвого пригнічення фізіологічних захисних механізмів організму.

2.1. Інгібування COX/LOX систем

Одним із центральних механізмів протизапальної активності тіазольних гетероциклів є інгібування циклооксигеназної (COX) та ліпоксигеназної (LOX) систем, які відповідають за утворення простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів [40, 41]. Похідні тіазолу та тіазол-2-ону демонструють високу спорідненість до ізоформи COX-2, що асоціюється з патологічним запаленням, водночас зберігаючи обмежену активність щодо COX-1 [24].

Молекулярні механізми інгібування пов'язані з ефективною фіксацією тіазольного фрагмента у каталітичній порожнині ферменту, де реалізуються π-π взаємодії, водневі зв'язки та гідрофобні контакти з ключовими амінокислотними залишками [41, 42].

Важливою перевагою окремих тіазольних сполук є їх здатність до подвійного інгібування COX і 5-LOX, що дозволяє зменшити утворення як простаноїдів, так і лейкотрієнів, знижуючи ризик побічних ефектів, характерних для класичних НПЗП [16, 43].

2.2. Модуляція NF-κB, MAPK, JAK/STAT шляхів

Ключовим елементом протизапальної дії тіазольних гетероциклів є їхній вплив на внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що контролюють експресію прозапальних генів. Зокрема, численні представники цього класу пригнічують активацію NF-κB – універсального регулятора імунної та запальної відповіді [44, 45].

Механістичні дослідження показали, що тіазольні сполуки здатні блокувати фосфорилування IκBα, інгібувати активність IKK-комплексу та перешкоджати транслокації NF-κB у ядро клітини [46]. Паралельно спостерігається інгібування MAPK-каскадів (ERK1/2, JNK, p38), що відіграють вирішальну роль у клітинній проліферації, апоптозі та продукції медіаторів запалення [13, 47].

Окремі тіазольні похідні також демонструють здатність модулювати JAK/STAT-сигналінг, що відкриває перспективи їх застосування при аутоімунних і системних запальних захворюваннях [48]. Цей шлях відповідає за передачу сигналів від прозапальних цитокінів до ядра клітини через активацію JAK1/2/3 та TYK2 і подальше фосфорилування STAT-факторів, що визначає експресію генів, пов'язаних із імунною відповіддю і запаленням.

2.3. Зниження рівня прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β, IL-6)

Функціональним наслідком інгібування сигнальних шляхів під дією тіазольних гетероциклів є зменшення синтезу та секреції ключових прозапальних цитокінів. У клітинних моделях запалення показано, що ці сполуки значно знижують продукцію TNF-α, IL-1β та IL-6 у активованих макрофагах і моноцитах [49].

У тваринних моделях гострого та хронічного запалення зменшення рівня цитокінів супроводжується

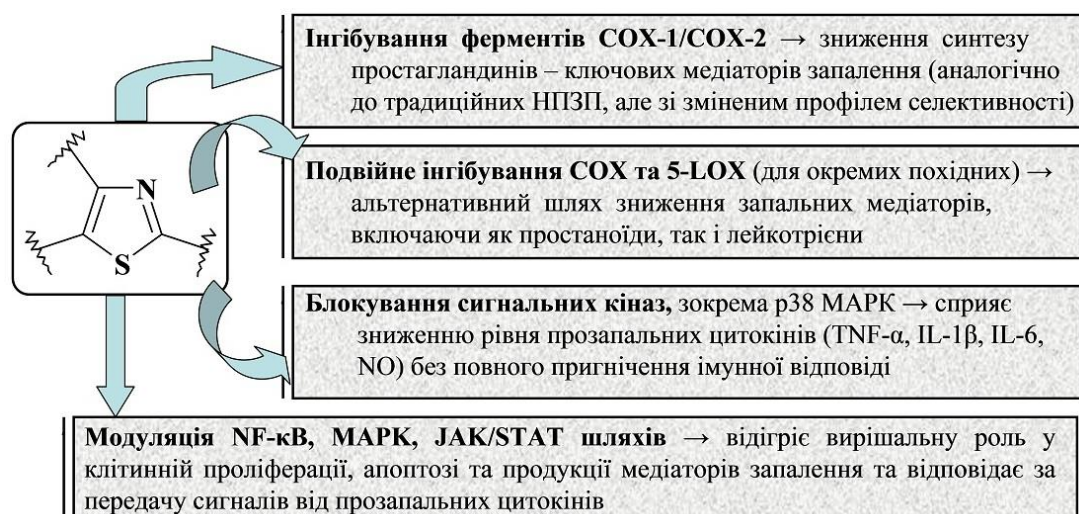


Рис. 2. Можливі механізми протизапальної дії похідних тіазолу

зниженням набряку, інфільтрації імунних клітин і больового синдрому [50]. Важливо, що багато тіазольних сполук демонструють селективну модуляцію цитокинового профілю без повного пригнічення імунної відповіді, що знижує ризик імуносупресивних ускладнень.

2.4. Антиоксидантний компонент протизапальної дії

Антиоксидантні властивості тіазольних гетероциклів є важливим доповненням до їх протизапального ефекту, оскільки оксидативний стрес тісно пов'язаний з активацією запальних сигнальних шляхів [51]. Значна частина тіазольних сполук здатна ефективно знешкоджувати реактивні форми кисню, інгібувати перекисне окиснення ліпідів і стабілізувати клітинні мембрани [52, 53].

Крім прямого антиоксидантного ефекту, тіазольні похідні сприяють активації ендогенних захисних систем, зокрема підвищенню рівнів глутатіону, супероксиддисмутази та каталази [54]. Це призводить до зменшення ROS-індукованої активації NF-κB та MAPK-каскадів, формуючи замкнений протизапальний і цитопротекторний ефект [55, 56]. Саме поєднання антиоксидантної та сигнально-модуючої дії розглядається як одна з ключових конкурентних переваг тіазольних гетероциклів у порівнянні з традиційними протизапальними агентами.

3. Протизапальна активність *in vitro* похідних тіазолу

Дослідження протизапальної активності *in vitro* є фундаментальним етапом у доклінічній оцінці тіазольних гетероциклів і слугує базою для подальшого переходу до *in vivo* моделей. Саме на цьому рівні можливо детально проаналізувати взаємодію молекул із ключовими мішенями запального каскаду, оцінити селективність дії та попередньо спрогнозувати безпековий профіль сполук. Завдяки використанню стандартизованих клітинних та ферментативних моделей, *in vitro* дослідження дозволяють швидко ідентифікувати найбільш перспективні хіти серед нових тіазольних похідних.

Накопичені літературні дані свідчать, що тіазольні гетероцикли характеризуються мультимодальною протизапальною активністю, яка реалізується через поєднання фермент-інгібуючих, імуномодуючих та антиоксидантних механізмів. Така поліфункціональність є особливо цінною в контексті сучасної фармакології, орієнтованої на мультитаргетні підходи.

3.1. Оцінка інгібування COX/LOX та iNOS

Інгібування циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляхів залишається одним із центральних критеріїв оцінки протизапальної активності тіазольних гетероциклів *in vitro*. Дослідження показують, що похідні тіазолу та тіазол-2-ону здатні ефективно пригнічувати активність COX-2, зберігаючи при цьому відносну селективність щодо COX-1. Це в першу чергу є важливим для зниження ризику побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту [24, 57].

Окрему увагу приділяють також інгібуванню ліпооксигенази, зокрема 5-LOX, оскільки лейкотрієни,

що утворюються з арахідонової кислоти шляхом дії 5-ліпооксигенази, відіграють ключову роль у розвитку хронічного запалення та алергічних реакцій [58]. Показано, що деякі функціоналізовані тіазольні системи можуть одночасно впливати на COX- та LOX-шляхи, що підсилює їх протизапальний потенціал [10, 22].

Інгібування індукцибельної NO-синтази (iNOS) є ще одним важливим аспектом *in vitro* досліджень. Надмірна продукція оксиду азоту сприяє підтриманню запального процесу та пошкодженню тканин, тому зниження активності iNOS розглядається як перспективний терапевтичний підхід [59]. Тіазольні похідні, здатні зменшувати рівень NO у стимульованих макрофагах, демонструють виражену протизапальну ефективність [60].

3.2. Вплив на продукцію цитокінів у клітинних моделях

Клітинні моделі запалення, зокрема LPS-стимульовані макрофаги або моноцити, широко використовуються для оцінки впливу гетероциклічних сполук на продукцію прозапальних цитокінів [61]. У численних дослідженнях показано, що похідні тіазолу здатні значно знижувати секрецію TNF-α, IL-1β та IL-6, які відіграють центральну роль у патогенезі гострого та хронічного запалення [28, 62].

Механістичні дослідження вказують на те, що зниження продукції цитокінів часто пов'язане з пригніченням активації транскрипційних факторів та сигнальних каскадів, відповідальних за їх експресію [63]. Важливо, що деякі тіазольні похідні проявляють диференційований вплив на окремі компоненти цитокинових профілів, що відкриває можливості для більш таргетної імунофармакологічної корекції [62, 64].

3.3. Антиоксидантні тести як доповнення до протизапальної оцінки

Антиоксидантний компонент протизапальної дії тіазольних гетероциклів активно досліджується у *in vitro* моделях. Відомо, що реактивні форми кисню відіграють ключову роль у підтриманні запального процесу, посилюючи ушкодження клітин і тканин [65]. У цьому контексті антиоксидантні властивості тіазольних сполук розглядаються як важливий чинник їх загальної біологічної активності.

Тести DPPH, ABTS та FRAP широко застосовуються для кількісної оцінки здатності сполук нейтралізувати вільні радикали та відновлювати окиснені субстрати. Доведено, що тіазольні похідні з вираженою радикал-поглинаючою активністю демонструють посилений протизапальний ефект у клітинних моделях, що підтверджує синергію антиоксидантного та протизапального механізмів [18, 66].

3.4. Методологічні аспекти *in vitro* досліджень

Для комплексної характеристики протизапальної активності тіазольних гетероциклів використовується поєднання біохімічних, імунологічних та молекулярно-біологічних методів. Так, методологія ELISA дозволяє точно визначати рівні ключових прозапальних цитокінів (зокрема TNF-α, IL-1β, IL-6),

простагландинів та інших медіаторів запалення у культуральних середовищах [67]. ELISA широко використовується у фармакологічному скринінгу протизапальних агентів, оскільки поєднує високу відтворюваність результатів, можливість одночасного аналізу великої кількості зразків та адаптованість до різних клітинних моделей запалення. Отримані таким чином дані дозволяють не лише оцінити загальний протизапальний потенціал сполук, але й зробити висновки щодо їхнього впливу на окремі сигнальні ланки запального каскаду.

Методи Western blot та кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (qPCR) забезпечують можливість детального аналізу змін експресії ключових білків і генів, залучених до розвитку та регуляції запального процесу. Western blot дозволяє оцінити рівні експресії та ступінь активації сигнальних білків, зокрема COX-2, iNOS, NF- κ B (p65), а також компонентів MAPK-каскадів, включно з p38, ERK та JNK, що дає змогу простежити вплив досліджуваних сполук на внутрішньоклітинні механізми запальної відповіді [68, 69]. Водночас qPCR використовується для кількісного визначення рівнів мРНК відповідних прозапальних генів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2 та iNOS, що дозволяє встановити вплив сполук на транскрипційну регуляцію запалення [70].

Незважаючи на це, суттєвою проблемою залишається відсутність уніфікованих протоколів *in vitro* тестування, що ускладнює порівняння результатів між різними дослідженнями. Це підкреслює необхідність стандартизації експериментальних підходів і комплексного використання декількох методів для підвищення достовірності отриманих даних та їхньої трансляційної цінності.

4. Перспективи структурної модифікації та оптимізації

Розвиток тіазольних гетероциклів як протизапальних агентів знаходиться на перетині медичної хімії, фармакології та фармакокінетики. Сучасні тренди у розробці малих молекул орієнтуються не лише на підвищення біологічної активності, але й на створення сполук із високою селективністю, оптимальною фармакокінетикою та мінімальним профілем побічних ефектів. У цьому контексті тіазольне ядро розглядається як гнучка платформа для побудови молекул із заданими властивостями. Завдяки цьому вдається комбінувати різні функціональні фрагменти, модифікувати електронні та просторові параметри, а також впливати на метаболічну стабільність.

З огляду на мультифакторну природу запальних захворювань, сучасна фармакологія все більше відходить від монотаргетних підходів. Натомість віддаючи перевагу мультитаргетним стратегіям, що дозволяють одночасно впливати на кілька ланок патогенезу. Тому перспективність тіазольних гетероциклів визначається їх здатністю бути "молекулярною платформою" для створення мультифункціональних, гібридних та фармакокінетично оптимізованих агентів.

4.1. Мультифункціональні підходи (протизапальний ефект + антиоксидантний/нейропротекторний)

Мультифункціональні підходи полягають у створенні молекул, що поєднують протизапальні властивості з додатковими терапевтичними ефектами, такими як антиоксидантна або нейропротекторна активність [71, 72]. Такий підхід є особливо актуальним для захворювань, у яких запалення та оксидативний стрес взаємно посилюють один одного (наприклад, метаболічні, нейродегенеративні або аутоімунні патології).

Тіазольне ядро надає хімічну основу для інтеграції функціональних груп, здатних нейтралізувати реактивні форми кисню або підтримувати редокс-гомеостаз. Наприклад, додавання фенольних або амінометильних фрагментів може підвищити радикал-захоплювальні властивості, що в свою чергу посилює протизапальний ефект у клітинних та тваринних моделях [53]. Такий синергізм забезпечує не лише зниження інтенсивності запалення, але й захист тканин від окислювальних ушкоджень, що є ключовим у хронічних запальних станах.

Крім того, мультифункціональні тіазольні сполуки можуть мати нейропротекторний потенціал, оскільки запальні процеси в мозку часто супроводжується оксидативним стресом та дисфункцією мітохондрій [73]. Тому поєднання протизапального та нейропротекторного ефекту у межах однієї молекули є перспективною стратегією для розробки терапевтичних агентів при нейрозапальних захворюваннях.

4.2. «Prodrug»-стратегії та цільова доставка

Одна з головних перешкод на шляху трансляції тіазольних гетероциклів у клінічну практику – це обмежена розчинність та біодоступність окремих представників класу. «Prodrug»-стратегії дозволяють тимчасово модифікувати молекулу, покращуючи її фармакокінетичні властивості без втрати фармакодинамічного профілю. Наприклад, естерифікація карбоксильних або гідроксильних груп може підвищити проникність через мембрани та забезпечити пролонговане вивільнення активної форми в тканинах. Крім того, естерні похідні часто функціонують як проліки, забезпечуючи контрольоване та пролонговане вивільнення активної форми в тканинах завдяки ферментативному гідролізу в місці дії. Такий підхід дозволяє зменшити системні побічні ефекти, підтримувати стабільну концентрацію лікарського засобу у крові або тканинах і підвищує ефективність терапії. Це особливо важливим є при лікуванні хронічних захворювань, пов'язаних із запальними та окислювальними процесами.

Цільова доставка є логічним продовженням цієї концепції. Використання нанотехнологій (ліпосоми, полімерні наночастинки, твердо-дисперсні системи) дозволяє підвищити локальну концентрацію препарату в уражених тканинах [74]. Одночасно зменшується системна експозиція, що критично важливо при тривалому застосуванні протизапальних агентів, оскільки знижується ризик небажаних побічних ефектів.

Сучасні підходи також включають використання "розумних" носіїв, що реагують на рН, окисдатовний стрес або ферментні маркери запалення, забезпечуючи селективне вивільнення ліків у зоні патології. Завдяки цьому такі системи доставки можуть забезпечувати селективне та контрольоване вивільнення активного препарату безпосередньо в уражених тканинах, підвищуючи його локальну концентрацію та терапевтичну ефективність.

4.3. Гібридні молекули (тіазольне ядро + інші фармакофори)

Гібридизація – це стратегія створення нових молекул шляхом поєднання тіазольного ядра з іншими фармакофорними фрагментами, що дозволяє одночасно впливати на кілька мішеней. Такий підхід відповідає концепції "one molecule – multiple targets" і є особливо перспективним у розробці протизапальних агентів з підвищеною ефективністю та селективністю. Гібридні сполуки можуть поєднувати різні механізми дії, наприклад інгібування ключових ферментів запалення, модулювання сигнальних каскадів, зменшення окислювального стресу та нейропротекцію.

Інтеграція тіазольного ядра з індольними, хіноліновими, піразольними або імідазольними фрагментами може забезпечувати оптимальну орієнтацію функціональних груп у активному центрі ферментів або рецепторів, що підвищує спорідненість та селективність [37, 38]. Крім того, гібридні структури здатні одночасно впливати на кілька ключових мішеней запального процесу. Зокрема, такі молекули можуть інгібувати активність ферментів COX та LOX, зменшуючи синтез прозапальних простагландинів і лейкотрієнів, та модулювати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема NF- κ B і MAPK (p38, ERK, JNK) [75]. Завдяки такому мультицільовому підходу до регуляції запальної відповіді створюються потужніші та більш стабільні протизапальні ефекти, ніж при використанні одноцільових агентів.

Також перспективними є гібриди з фармакофорами, що забезпечують додаткові терапевтичні ефекти, такі як анальгезія, нейропротекція або антимікробна дія. Це може бути корисним у комплексному лікуванні запальних захворювань із супутніми інфекційними ускладненнями.

4.4. Оптимізація фармакокінетики (розчинність, стабільність, біодоступність)

Оптимізація фармакокінетичних властивостей є ключовим етапом впровадження тіазольних сполук у клініку особливо у разі перорального застосування. Розчинність є одним з найчастіших обмежень, що впливає на абсорбцію та біодоступність. Для її поліпшення використовуються ряд хімічних та фармацевтично-технологічних стратегій, спрямованих на підвищення гідрофільності молекул і покращення їхніх розчинних властивостей. До них відносяться введення полярних замісників, формування солей, ко-кристалів або застосування технологій мікро- та нанодисперсії [76]. Введення полярних функціональних замісників дозволяє утворювати водневі зв'язки з молекулами розчинника. Натомість формування

солей дозволяє змінювати іонізаційний стан сполуки та суттєво підвищувати її розчинність у фізіологічних умовах. У випадку створення ко-кристалів активний фармацевтичний інгредієнт утворює кристалічну решітку з фармацевтично прийнятним ко-формером, що забезпечує покращення розчинності без зміни хімічної структури молекули.

Крім того, широко використовуються технології мікро- та нанодисперсії, включно з мікронізацією, нанокристаллами, твердими дисперсіями та наносистемами доставки, які збільшують площу поверхні частинок і прискорюють процес розчинення. Сукупне застосування цих підходів дозволяє істотно підвищити біодоступність важкорозчинних сполук і оптимізувати їх терапевтичний потенціал.

Стабільність молекул у біологічних середовищах залежить від їхньої метаболічної вразливості. Модифікація ліпофільності, захист метаболічно лабільних груп або введення біостабільних ізостерів може значно подовжити період напіввиведення та знизити утворення токсичних метаболітів. Зокрема, модифікація ліпофільності є одним із ключових факторів оптимізації фармакокінетичних властивостей лікарських сполук, оскільки вона суттєво впливає на абсорбцію, розподіл, метаболізм і виведення (ADME) [77]. Підвищення ліпофільності зазвичай сприяє кращій мембранній проникності та абсорбції, однак надмірна ліпофільність може призводити до зниження водної розчинності, підвищеного накопичення в жирових депо та інтенсифікації метаболічної біотрансформації, зокрема за участю ферментів системи цитохрому P450.

Захист метаболічно лабільних функціональних груп є важливою стратегією оптимізації фармакокінетичних властивостей лікарських сполук, оскільки дозволяє зменшити швидкість їх ферментативної біотрансформації та метаболічний кліренс [78]. Маскування або заміна таких груп, що піддаються швидкому окисненню чи гідролізу, сприяє підвищенню метаболічної стабільності та подовженню періоду напіввиведення. Крім того, зниження утворення реактивних або токсичних метаболітів позитивно впливає на профіль безпеки сполуки.

Натомість, цілеспрямовані біоізостерні заміни впливають на швидкість ферментативного метаболізму і сприяють формуванню більш метаболічно стабільних похідних, що зменшує ризик токсичного біотрансформаційного профілю та покращує фармакокінетичні властивості сполук [79]. Такі структурні модифікації сприяють формуванню більш метаболічно стабільних похідних із подовженим періодом напіввиведення та зниженим системним кліренсом. Важливою перевагою біоізостерних заміни є також зменшення ймовірності утворення реактивних або токсичних метаболітів, що позитивно впливає на профіль безпеки сполук. У сукупності це дозволяє оптимізувати фармакокінетичний профіль перспективних лікарських кандидатів і підвищити їх терапевтичну ефективність. Важливо, що така оптимізація повинна виконуватися з урахуванням балансу між проникністю через мембрани та швидкістю елімінації.

Підвищення біодоступності лікарських сполук може також досягатися шляхом оптимізації форми препарату та використання спеціальних носіїв, які поліпшують фізико-хімічні властивості активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). Серед ефективних підходів виділяють застосування твердо-дисперсних систем, де активні фармацевтичні інгредієнти дисперговані у гідрофільних полімерних матрицях, ліпідних носіїв, включно з твердо-ліпідними наночастинками та мікроемульсіями, а також інклюзійних комплексів з циклодекстринами, які утворюють константно стабільні водорозчинні комплекси з молекулами препарату [80]. Ці технології дозволяють значно підвищити розчинність у водному середовищі, зменшити варіабельність абсорбції, поліпшити швидкість досягнення терапевтичної концентрації та підтримувати стабільні плазмові рівні АФІ протягом тривалого часу. Крім того, використання таких систем може знижувати подразнювальну дію на шлунково-кишковий тракт, захищати сполуку від передчасного метаболізму та сприяти більш передбачуваному фармакокінетичному профілю.

Висновки

1. У результаті проведеного огляду встановлено, що тіазольні гетероцикли є перспективним класом протизапальних агентів, завдяки здатності модулювати ключові ланки запального каскаду, включаючи COX/LOX системи, NF- κ B та MAPK-шляхи, а також впливати на продукцію прозапальних цитокінів і оксидативний стрес.

2. Найперспективнішими структурними класами є похідні тіазолів і тіазол-2-онів, тіазолідини та конденсовані тіазольні системи, а також гібридні молекули, що поєднують тіазольне ядро з іншими фармакофорами. Ці групи демонструють найвищий рівень активності та значний потенціал структурної оптимізації, завдяки широким можливостям модифікації замісників та формування специфічних взаємодій з біомішенями.

3. Рекомендації для подальших досліджень передбачають стандартизацію методів оцінки активності та токсичності, комплексне дослідження фармакокінетичних характеристик і метаболічної стабільності. Крім того, вони включають також інтеграцію комп'ютерного моделювання та штучного інтелекту для прискорення SAR-оптимізації. Особливо перспективними є мультифункціональні підходи, гібридизація та розробка «prodrug»-стратегій, що дозволять покращити біодоступність і безпеку, а також забезпечити більш ефективне впровадження у клінічну практику.

Обмеження дослідження: дане дослідження має низку обмежень, пов'язаних із оглядовим характером роботи, неоднорідністю експериментальних моделей, а також відмінностями у методологічних підходах до оцінки протизапальної активності похідних тіазолу в різних дослідженнях. Крім того, значна частина доступних даних базується на результатах

in vitro та доклінічних досліджень, що потребує подальшого підтвердження в in vivo моделях і клінічних випробуваннях.

Перспективи подальших досліджень: перспективними напрямками подальших досліджень є раціональний дизайн нових тіазоловмісних сполук із покращеними фармакокінетичними та токсикологічними характеристиками, дослідження мульти-таргетних механізмів дії, а також інтеграція методів комп'ютерного моделювання, QSAR-аналізу та штучного інтелекту у процес пошуку потенційних протизапальних агентів. Особливу увагу доцільно приділити in vivo дослідженням та трансляційному потенціалу найбільш перспективних сполук.

Дотримання етичних норм: дана робота є оглядом наукової літератури та не містить досліджень за участю людей або тварин, що потребують окремого схвалення комісією з біоетики. Автори дотримувалися принципів академічної доброчесності, етичних норм наукової комунікації та коректного цитування використаних джерел.

Інформація про фінансування: публікація підготовлена за результатами проекту № 2025.07/0381 «Інтегративні стратегії дизайну мультифункціональних біоактивних субстанцій на основі неконденсованих і конденсованих азолів та природних сполук поліфенольної структури», профінансованого Національним фондом досліджень України (НФДУ) за кошти державного бюджету.

Інформація щодо конфлікту інтересів: автори заявляють про відсутність реального чи потенційного конфлікту інтересів щодо підготовки, проведення та публікації даного дослідження.

Внесок кожного з авторів згідно з таксономією

Credit: І. Г. Чабан – conceptualization, methodology, investigation, formal analysis, writing – original draft, visualization. М. І. Лелюх – supervision, validation, writing – review & editing. З. І. Чуловська – resources, validation, data curation. О. Ю. Касянчук – investigation, methodology, literature analysis. Т. І. Чабан – formal analysis, visualization, writing – review & editing. Р. М. Лисюк – supervision, project administration, funding acquisition.

Інформація про доступність первинних даних: первинні дані, що підтверджують результати дослідження, доступні в авторів за обґрунтованим запитом.

Інформація про використання штучного інтелекту: під час підготовки рукопису автори використовували інструменти штучного інтелекту виключно для мовного редагування, стилістичного вдосконалення тексту та технічної підтримки структурування матеріалу. Автори повністю перевірили та несуть повну відповідальність за зміст рукопису.

Подяка: автори висловлюють щирі вдячність Збройним силам України за можливість здійснювати дослідження, редакції журналу – за сприяння у публікації отриманих результатів. Окрема подяка НФДУ – за фінансову підтримку у проведенні дослідження.

PROSPECTS OF THIAZOLE HETEROCYCLES AS INNOVATIVE ANTI-INFLAMMATORY AGENTS:
A LITERATURE REVIEWI. H. Chaban¹, M. I. Lelyukh¹, Z. I. Chulovska², O. Yu. Kasianchuk¹, T. I. Chaban¹, R. M. Lysiuk¹

State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University"

Gedeon Richter Plc

chabantaras@ukr.net

The aim of the work. To systematize current literature data on the anti-inflammatory effects of thiazole-based heterocyclic compounds, with an emphasis on their classification, mechanisms of action, structure-activity relationships, including multifunctional approaches and «prodrug» concepts.

Materials and Methods. Information search, system and content analysis, generalization of results.

Results and Discussion. Thiazole heterocycles occupy a leading position in modern medicinal chemical design due to their structural flexibility, high biological activity and the possibility of multifunctional modification. Considering the global increase in the prevalence of inflammatory diseases, as well as the limitations of traditional NSAIDs due to side effects and resistance, there is an urgent need for new anti-inflammatory agents with an increased therapeutic index. This review systematizes the current data on the classification of thiazole compounds with anti-inflammatory activity, their mechanisms of action, structure-activity relationships (SARs), as well as the results of preclinical studies *in vitro* and *in vivo*. Special attention is paid to the prospects for optimizing molecules through multifunctional approaches, "prodrug" strategies and pharmacophore hybridization.

Conclusions. Key challenges and promising directions for the development of potential anti-inflammatory agents based on the thiazole core are formulated, including the need for standardization of evaluation methods, implementation of computer modeling and artificial intelligence design. This review creates a scientific basis for the further development of thiazole anti-inflammatory agents and their integration into modern pharmacotherapy.

Keywords: thiazole heterocycles, anti-inflammatory activity, structure-activity relationships, anti-inflammatory agents.

References

1. Chavda VP, Feehan J, Apostolopoulos V. Inflammation: The cause of all diseases. *Cells* 2024; 13(22):1906. <https://doi.org/10.3390/cells13221906>
2. Del Buono M, Abbate A, Toldo S. Interplay of inflammation, oxidative stress and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Heart* 2018; 104(24):1991-2. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313313>
3. Zhang W, Xiazao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8:267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>
4. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017; 18:256. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0673-8>
5. Oray M, Samra KA, Ebrahimiadib N, Meese H, Foster CS. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(4):457-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
6. Tapkir AS, Chitlange SS, Bhole RP. Discovery of thiazole based bis heterocyclic system for anti-inflammatory potential. *Antiinflamm Antialergy Agents Med Chem.* 2017; 16(3):175-92. <https://doi.org/10.2174/187152301666617114165958>
7. Tratrát C, Haroun M, Tsolaki E, Petrou A, Gavalas A, Geronikaki A. Thiazole-based chalcone derivatives as potential anti-inflammatory agents: Biological evaluation and molecular modelling. *Curr Top Med Chem.* 2021; 21(4):257-68. <https://doi.org/10.2174/1568026621999201214232458>
8. Narasimhamurthy KH, Swaroop TR, Rangappa KS. A review on progress of thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem Rep.* 2024; 12:100225. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100225>
9. Liaras K, Fesatidou M, Geronikaki A. Thiazoles and thiazolidinones as COX/LOX inhibitors. *Molecules* 2018; 23(3):685. <https://doi.org/10.3390/molecules23030685>
10. Jacob PJ, Manju SL. Identification and development of thiazole leads as COX-2/5-LOX inhibitors through *in-vitro* and *in-vivo* biological evaluation for anti-inflammatory activity. *Bioorg Chem.* 2020; 100:103882. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103882>
11. Bian M, Ma Q-Q, Wu Y, Du H-H, Guo-Hua G. Small molecule compounds with good anti-inflammatory activity reported in the literature from 01/2009 to 05/2021: A review. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021; 36(1):2139-59. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1984903>
12. Shou J, Kong X, Wang X, Tang Y, Wang C, Wang M, Zhang L, Liu Y, Fei C, Xue F, Li J, Zhang K. Tizoxanide inhibits inflammation in LPS-activated RAW264.7 macrophages via the suppression of NF-κB and MAPK activation. *Inflammation* 2019; 42(4):1336-49. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00994-3>
13. Cai X, Cai J, Fang L, Xu S, Zhu H, Wu S, Chen Y, Fang S. Design, synthesis and molecular modeling of novel D-ring substituted steroidal 4,5-dihydropyrazole thiazolinone derivatives as anti-inflammatory agents by inhibition of COX-2/iNOS production and down-regulation of NF-κB/MAPKs in LPS-induced RAW264.7 macrophage cells. *Eur J Med Chem.* 2024; 272:116460. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116460>
14. Rosen T, Nagel AA, Rizzi JP, Ives JL, Daffeh JB, Ganong AH, Guarino K, Heym J, McLean S. Thiazole as a carbonyl bioisostere. A novel class of highly potent and selective 5-HT₃ receptor antagonists. *J Med Chem.* 1990; 33(10):2715-20. <https://doi.org/10.1021/jm00172a006>

15. Kushwaha P, Pandey S. 1,3-Thiazole derivatives as a promising scaffold in medicinal chemistry: A recent overview. *Antiinflamm Antialergy Agents Med Chem.* 2023; 22(3):133-63. <https://doi.org/10.2174/0118715230276678231102150158>
16. Maghraby MT-E, Abou-Ghadi OMF, Abdel-Moty SG, Ali AY, Salem OIA. Novel class of benzimidazole-thiazole hybrids: The privileged scaffolds of potent anti-inflammatory activity with dual inhibition of cyclooxygenase and 15-lipoxygenase enzymes. *Bioorg Med Chem.* 2020; 28(7):115403. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115403>
17. Cancela S, Minini L, Mourglia-Ettlin G, Merlino A, Lavaggi ML, Hernandez P. Novel thiazole-nitrone hybrids as innovative neuroprotective agents with antioxidant and antiapoptotic properties. *Results Chem.* 2025; 16:102414. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102414>
18. Patil SM, Kamble O, Asgaonkar K, Bhandari S, Chitre T, Rathod V, Bhosale P, Gavali P, Das A. Design and development of pyrazole-thiazole hybrid derivatives as anti-inflammatory and anti-oxidant agents. *J Mol Struct.* 2026; 1353(2):144688. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.144688>
19. Arshad MF, Alam A, Alshammari AA, Alhazza MB, Alzimam IM, Alam MdA, Mustafa G, Ansari MdS, Alotaibi AM, Alotaibi AA, Kumar S, Asdaq SMB, Irman M, Deb PK, et al. Thiazole: A versatile standalone moiety contributing to the development of various drugs and biologically active agents. *Molecules* 2022; 27(13):3994. <https://doi.org/10.3390/molecules27133994>
20. Kamat V, Santosh R, Poojary B, Nayak SP, Kumar BK, Sankaranarayanan M, Faheem, Khanapure S, Baretto DA, Vootla SK. Pyridine- and thiazole-based hydrazides with promising anti-inflammatory and antimicrobial activities along with their *in silico* studies. *ACS Omega.* 2020; 5(39):25228-39. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03386>
21. Khidre RE, Radini IAM. Design, synthesis and docking studies of novel thiazole derivatives incorporating pyridine moiety and assessment as antimicrobial agents. *Sci Rep.* 2021; 11:7846. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86424-7>
22. El-Miligy MMM, Al-Kubeisi AK, Nassra RA, El-Zemity SR, Hazzaa AA. Discovery of new thymol-3,4-disubstituted thiazole hybrids as dual COX-2/5-LOX inhibitors with *in vivo* proof. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2024; 39(1):2309171. <https://doi.org/10.1080/14756366.2024.2309171>
23. El-Achkar GA, Jouni M, Mrad MF, Hirz T, El Hachem N, Khalaf A, Hammoud S, Fayyad-Kazan H, Eid AA, Badran B, Merhi RA, Hachem A, Hamade E, Habib A. Thiazole derivatives as inhibitors of cyclooxygenases *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharmacol.* 2015; 750:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.01.008>
24. Hawash M, Jaradat N, Sabobeh R, Abualhasan M, Qaoud MT. New thiazole carboxamide derivatives as COX inhibitors: Design, synthesis, anticancer screening, *in silico* molecular docking, and ADME profile studies. *ACS Omega.* 2023; 8(32):29512-26. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03256>
25. Staś M, Broda MA, Siodlak D. Thiazole-amino acids: Influence of thiazole ring on conformational properties of amino acid residues. *Amino Acids* 2021; 53:673-86. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02974-0>
26. Cascioferro S, Parrino B, Carbone D, Schilacci D, Giovannetti E, Cirrincione G, Diana P. Thiazoles, their benzofused systems, and thiazolidinone derivatives: Versatile and promising tools to combat antibiotic resistance. *J Med Chem.* 2020; 63(15):7923-56. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01245>
27. Seboletswe P, Cele N, Singh P. Thiazolidinone-heterocycle frameworks: A concise review of their pharmacological significance. *ChemMedChem.* 2023; 18(7):e20220618. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200618>
28. Ghafoori H, Rezaei M, Mohammadi A. Anti-inflammatory effects of novel thiazolidinone derivatives as bioactive heterocycles on RAW264.7 cells. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2017; 16(1):28-38.
29. Hu J, Wang Y, Wei X, Wu X, Chen G, Cao G, Shen X, Zhang X, Tang Q, Liang G, Li X. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2013; 64:292-301. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.010>
30. El-Karim SSA, Mohamed HS, Abdelhameed MF, Amr AE-G, Almehizia AA, Nossier AS. Design, synthesis and molecular docking of new pyrazole-thiazolidinones as potent anti-inflammatory and analgesic agents with TNF- α inhibitory activity. *Bioorg Chem.* 2021; 111:104827. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104827>
31. Faine LA, Rudnicki M, Cesar FA, Heras BL, Bosca L, Souza ES, Hernandez MZ, Galdino SL, Lima MCA, Pitta IR, Abdalla DSP. Anti-inflammatory and antioxidant properties of a new arylidene-thiazolidinedione in macrophages. *Curr Med Chem.* 2011; 18(22):3351-60. <https://doi.org/10.2174/092986711796504600>
32. Yadav A, Chawla PA, Wahan SK, Chavla V. Exploring the potential of novel 4-thiazolidinone derivatives as dual anti-inflammatory and antioxidant agents: Synthesis, pharmacological activity and docking analysis. *Curr Org Chem.* 2025; 29(7):580-90. <https://doi.org/10.2174/0113852728301305240828073241>
33. Moraheb R, Al-Omran F, Abdelaziz M, Ibrahim R. Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of new fused thiazole derivatives derived from 2-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-4(5H)-one. *Acta Chim Slov.* 2017; 64(2):349-64. <https://doi.org/10.17344/acs.2017.3200>
34. Chaban T, Matychuk V, Komarytsya O, Myrko I, Chaban I, Ogurtsov V, Nektegaev I. Anti-inflammatory properties of some novel thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones. *Pharmacia.* 2020; 67(3):121-7. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e38969>
35. Gao D, Jin N, Fu Y, Zhu Y, Wang Y, Wang T, Chen Y, Zhang M, Xiao Q, Huang M, Li Y. Rational drug design of benzothiazole-based derivatives as potent signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2021; 216:113333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113333>
36. Kim J, Hong SH, Jeon SH, Park MH, Shin C-G. The novel benzothiazole derivative PB11 induces apoptosis via the PI3K/AKT signaling pathway in human cancer cell lines. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2718. <https://doi.org/10.3390/ijms22052718>
37. Hegazy ME, Taher ES, Ghiaty AH, Bayoumi AH. Tailored quinoline hybrids as promising COX-2/15-LOX dual inhibitors endowed with diverse safety profile: Design, synthesis, SAR, and histopathological study. *Biorg Chem.* 2024; 145:107244. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107244>
38. Alkorbi F, Alshareef SA, Abdelaziz MA, Omer N, Jame R, Alatawi IS, Ali AM, Omran OA, Bakr RB. Multicomponent reaction for synthesis, molecular docking, and anti-inflammatory evaluation of novel indole-thiazole hybrid derivatives. *Mol Divers.* 2025; 29(5):3945-56. <https://doi.org/10.1007/s11030-024-10969-8>
39. Haroun M, Petrou A, Tratat C, Kolokotroni A, Fesatidou M, Zagaliotis P, Gavalas A, Venugolapa KN, Sreeharsha N,

- Nair AB, Elsewedy HS, Geronikaki A. Discovery of 5-methylthiazole-thiazolidinone conjugates as potential anti-inflammatory agents: Molecular target identification and *in silico* studies. *Molecules*. 2022; 27(23):8137. <https://doi.org/10.3390/molecules27238137>
40. Hawash M, Jaradat N, Abualhasan M, Şüküroğlu MK, Qaoud MT, Kahraman DC, Daraghme H, Maslamani L, Sawafta M, Ratrouf A, Issa L. Design, synthesis, molecular docking studies and biological evaluation of thiazole carboxamide derivatives as COX inhibitors. *BMC Chem*. 2023; 17(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00924-3>
41. Sinha S, Sravanthi TV, Yuvaraj S, Manju SL, Doble M. 2-Amino-4-aryl thiazole: A promising scaffold identified as a potent 5-LOX inhibitor. *RSC Adv*. 2016; 6(13):19271-9. <https://doi.org/10.1039/C5RA28187C>
42. Oniga SD, Pacureanu L, Stoica CI, Palage MD, Craciun A, Rusu LR, Crisan E-L, Aranciu C. COX inhibition profile and molecular docking studies of some 2-(trimethoxyphenyl)-thiazoles. *Molecules*. 2017; 22(9):1507. <https://doi.org/10.3390/molecules22091507>
43. Mahnashi MH, Rashid U, Almasoudi HH, Nahari MH, Ahmad I, Binshaya AS, Abdulaziz O, Alsuwat MA, Jan MS, Sadiq A. Modification of 4-(4-chlorothiophen-2-yl)thiazol-2-amine derivatives for the treatment of analgesia and inflammation: Synthesis and *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* studies. *Front Pharmacol*. 2024; 15:1366695. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1366695>
44. Giri RS, Thaker HM, Giordano T, Williams J, Rogers D, Sudersanam V, Vasu KK. Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazoline-4-one derivatives as inhibitors of NF- κ B and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*. 2009; 44(5):2184-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.10.031>
45. Üremiş MM, Üremiş N, Ceylan M, Türköz Y. Anticancer and anti-inflammatory effects of benzothiazole derivatives targeting NF- κ B/COX-2/iNOS in a hepatocellular carcinoma cell line. *Turk J Pharm Sci*. 2025; 22(3):207-16. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2025.49840>
46. Góral I, Wichur T, Sługocka E, Godyr J, Szałaj N, Zaręba P, Gluch-Lutwin M, Mordyl B, Panek D, Więckowska A. Connecting GSK-3 β inhibitory activity with IKK- β or ROCK-1 inhibition to target tau aggregation and neuroinflammation in Alzheimer's disease—discovery, *in vitro* and *in cellulo* activity of thiazole-based inhibitors. *Molecules*. 2024; 29(11):2616. <https://doi.org/10.3390/molecules29112616>
47. Tian T, Liu K, Kang Z, Liu H, Li T, Zhang X, Akhtar M, Li F, Lin L. Thiazolo-pyrones as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Pharmacol*. 2025; 1004:178030. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.178030>
48. Ebaid MS, Ibrahim HAA, Kassem AF, Sabt A. Recent studies on protein kinase signaling inhibitors based on thiazoles: Review to date. *RSC Adv*. 2024; 14(50):36989-7018. <https://doi.org/10.1039/d4ra05601a>
49. Ge L, Hu Q, Shi M, Yang H, Zhu G. Design and discovery of novel thiazole derivatives as potential MMP inhibitors to protect against acute lung injury in sepsis rats *via* attenuation of inflammation and apoptotic oxidative stress. *RSC Adv*. 2017; 7:32909-22. <https://doi.org/10.1039/C7RA03511J>
50. Patil KR, Mahajan UB, Unger BS, Goyal SN, Belemkar S, Surana SJ, Ojha S, Patil CR. Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(18):4367. <https://doi.org/10.3390/ijms20184367>
51. Manful CF, Fordjour E, Ikumoinen E, Abbey L, Thomas R. Therapeutic strategies targeting oxidative stress and inflammation: A narrative review. *BioChem*. 2025; 5(4):35. <https://doi.org/10.3390/biochem5040035>
52. Jaishree V, Ramdas N, Sachin J, Ramesh B. *In vitro* antioxidant properties of new thiazole derivatives. *J Saudi Chem Soc*. 2012; 16(4):371-6. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.02.007>
53. Koshelev VN, Primerova OV, Vorobyev SV, Stupnikova AS, Ivanova LV. Synthesis and antioxidant activity of novel thiazole and thiazolidinone derivatives with phenolic fragments. *Appl Sci*. 2023; 13(24):13112. <https://doi.org/10.3390/app132413112>
54. Keshta AT, Ashour HKh. Substituted thiazole derivatives provide corrective anti-tumour and anti-oxidant activities against Ehrlich ascites carcinoma. *Dokl Biochem Biophys*. 2023; 510(1):123-31. <https://doi.org/10.1134/S1607672922600270>
55. Zhong R, Miao L, Zhang H, Tan L, Zhao Y, Tu Y, Prieto A, Simal-Gandara J, Chen L, He C, Cao H. Anti-inflammatory activity of flavonols *via* inhibiting MAPK and NF- κ B signaling pathways in RAW264.7 macrophages. *Curr Res Food Sci*. 2022; 5:1176-84. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.07.007>
56. Wang M, Xiao Y, Miao J, Zhang X, Liu M, Zhu L, Liu H, Shen X, Wang J, Xie B, Wang D. Oxidative stress and inflammation: Drivers of tumorigenesis and therapeutic opportunities. *Antioxidants*. 2025; 14(6):735. <https://doi.org/10.3390/antiox14060735>
57. Sağlık BN, Osmaniye D, Levent S, Çevik UA, Çavuşoğlu BK, Yusuf Özkay Y, Kaplançikli ZA. Design, synthesis and biological assessment of new selective COX-2 inhibitors including methyl sulfonyl moiety. *Eur J Med Chem*. 2021; 209:112918. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112918>
58. Liu M, Yokomizo T. The role of leukotrienes in allergic diseases. *Allergol Int*. 2015; 64(1):17-26. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.09.001>
59. Kim ME, Le JS. Advances in the regulation of inflammatory mediators in nitric oxide synthase: Implications for disease modulation and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(3):1204. <https://doi.org/10.3390/ijms26031204>
60. Fang S, Huang X, Cai F, Qiu G, Lin F, Cai X. Design, synthesis and molecular docking of novel D-ring substituted steroidal 4,5-dihydropyrazole thiazole derivatives that act as iNOS/COX-2 inhibitors with potent anti-inflammatory activity against LPS-induced RAW264.7 macrophage cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2024; 240:106478. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106478>
61. Facchin BM, Dos Reis GO, Vieira GN, Mohr ETB, da Rosa JS, Kretzer IF, Demarchi IG, Dalmarco EM. Inflammatory biomarkers on an LPS-induced RAW 264.7 cell model: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Res*. 2022; 71(7-8):741-58. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01584-0>
62. Efeoglu C, Taskin S, Selcuk O, Celik B, Tumkaya E, Ece A, Sari H, Seferoglu Z, Ayaz F, Nural Y. Synthesis, anti-inflammatory activity, inverse molecular docking, and acid dissociation constants of new naphthoquinone-thiazole hybrids. *Bioorg Med Chem*. 2023; 95:117510. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117510>
63. Bhol NK, Bhanjadeo MM, Singh AK, Dash UC, Ojha RR, Majhi S, Duttaray AK, Jena AB. The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compound. *Biomed Pharmacoter*. 2024; 178:117177. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117177>

64. Lin H-F, Jiang Y-C, Chen Z-W, Zheng L-L. Design, synthesis, and anti-inflammatory activity of indole-2-formamide benzimidazole[2,1-*b*]thiazole derivative. *RSC Adv.* 2024; 14:16349-57. <https://doi.org/10.1039/D4RA00557K>
65. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(7):1126-67. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
66. Bansal A, Bali A, Balaini A. Synthesis and evaluation of substituted aryl thiazoles with antioxidant potential as gastro-sparing anti-inflammatory agents. *Lett Drug Des Discov.* 2020; 17(12):1566-78. <https://doi.org/10.2174/1570180817999200706005247>
67. Leng SX, McElhane JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63(8):879-84. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.8.879>
68. Liou C-J, Len W-B, Wu S-J, Lin C-F, Wu X-L, Huang W-C. Casticin inhibits COX-2 and iNOS expression via suppression of NF- κ B and MAPK signaling in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. *J Ethnopharmacol.* 2014; 158:310-6. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.10.046>
69. Yan Z, Wang Y, Song Y, Ma Y, An Y, Wen R, Wang N, Huang Y, Wu X. Phenethylferulate as a natural inhibitor of inflammation in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages: Focus on NF- κ B, Akt and MAPK signaling pathways. *BMC Complement Med Ther.* 2023; 23:398. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04234-y>
70. Yue L, Luo J, Zhao C, Zhao J, Ye J, He K, Zou J. Oleanane triterpenoids with C-14 carboxyl group from *Astilbe grandis* inhibited LPS-induced macrophages activation by suppressing the NF- κ B signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2024; 15:1413876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1413876>
71. Kim E-A, Choi J, Han AR, Choi SY, Hahn H-G, Cho S-W. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of 2-cyclopropylimino-3-methyl-1,3-thiazoline hydrochloride on glutamate-induced neurotoxicity in rat brain. *Neuro-Toxicology.* 2013; 38:106-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.07.001>
72. Hussain F, Tahir A, Rehman HM, Wu Y, Shah M, Rashid U. Promising thiazolidinedione-thiazole based multi-target and neuroprotective hybrids for Alzheimer's disease: Design, synthesis, *in-vitro*, *in-vivo* and *in-silico* studies. *Eur J Med Chem.* 2025; 287:117327. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117327>
73. Hawash M. Thiazole derivatives as modulators of GluA2 AMPA receptors: Potent allosteric effects and neuroprotective potential. *Biomolecules.* 2023; 13(12):1694. <https://doi.org/10.3390/biom13121694>
74. Islam S, Ahmed MdMS, Islam MA, Hossain N, Chowdhury MA. Advances in nanoparticles in targeted drug delivery – A review. *Results Surf Interfaces.* 2025; 19:100529. <https://doi.org/10.1016/j.rsufi.2025.100529>
75. Cai N, Gao X, Yang L, Li W, Sun W, Zhang S, Zhao J, Qu J, Zhou Y. Discovery of novel NSAID hybrids as cPLA2/COX-2 dual inhibitors alleviating rheumatoid arthritis via inhibiting p38 MAPK pathway. *Eur J Med Chem.* 2024; 267:116176. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116176>
76. Kumari L, Choudhari Y, Patel P, Gupta GD, Singh D, Rosenholm JM, Bansal KK, Kurmi BD. Advancement in solubilization approaches: A step towards bioavailability enhancement of poorly soluble drugs. *Life.* 2023; 13(5):1099. <https://doi.org/10.3390/life13051099>
77. Arnott JA, Planey SL. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opin Drug Discov.* 2012; 7(10):863-75. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>
78. Gajula SNR, Nadimpalli N, Sonti R. Drug metabolic stability in early drug discovery to develop potential lead compounds. *Drug Metab Rev.* 2021; 53(3):459-77. <https://doi.org/10.1080/03602532.2021.1970178>
79. Meanwell NA. The influence of bioisosteres in drug design: Tactical applications to address developability problems. *Tactics Contemp Drug Des.* 2014; 9:283-381. https://doi.org/10.1007/7355_2013_29
80. Bukke SPN, Venkatesh C, Rajanna SB, Saraswathi TS, Kusuma PK, Goruntla N, Balasuramanyam N, Munishamireddy S. Solid lipid nanocarriers for drug delivery: design innovations and characterization strategies – a comprehensive review. *Discov Appl Sci.* 2024; 6:279. <https://doi.org/10.1007/s42452-024-05897-z>

Відомості про авторів

Чабан І. Г. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів. E-mail: chabanihor@ukr.net, ORCID: 0000-0002-5146-5655.

Лелюх М. І. – кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів. E-mail: lelyukh.m@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8123-0988.

Чуловська З. І. – старший маркетолог ТОВ «Гедеон Піхтер», м. Київ. E-mail: chabanzoryana@ukr.net, ORCID: 0000-0001-9992-7858.

Касянчук О. Ю. – студентка фармацевтичного факультету, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів. E-mail: olyafoxy2fox@gmail.com, ORCID: 0009-0004-9223-6498.

Чабан Т. І. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів. E-mail: chabantaras@ukr.net, ORCID: 0000-0003-0618-275X.

Лисюк Р. М. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії та ботаніки, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів. E-mail: pharmacognosy.org.ua@ukr.net, ORCID: 0000-0003-0961-2970.

Information about the authors

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

Lelyukh M. I. – PhD (Pharmacy), Senior lecturer, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: lelyukh.m@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8123-0988

Chulovska Z. I. – Senior Marketing Specialist, Gedeon Richter Plc., Kyiv, Ukraine. E-mail: chabanzoryana@ukr.net, ORCID: 0000-0001-9992-7858

Kasianchuk O. Yu. – Student, Pharmaceutical Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: olyafoxy2fox@gmail.com, ORCID: 0009-0004-9223-6498

Chaban T. I. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: chabantaras@ukr.net, ORCID: 0000-0003-0618-275X

Lysiuk R. M. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: pharmacognosy.org.ua@ukr.net, ORCID: 0000-0003-0961-2970