

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.012.1:547.789.1

DOI: 10.32352/0367-3057.5.19.06

Т. І. ЧАБАН (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>), канд. фарм. наук, доцент

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ ДЕЯКИХ НОВИХ ТІАЗОЛО[4,5-В]ПІРИДИН-2-ОНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХНЬОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

Ключові слова: тiazоло[4,5-*b*]піридин-2-они, синтез, протизапальна активність

Т. І. CHABAN (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SYNTHESIS OF SOME NEW THIAZOLO[4,5-B]PYRIDIN-2-ONES AND RESEARCH OF THEIR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Key words: thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones, synthesis, anti-inflammatory activity

У сучасній теоретичній і клінічній медицині проблема запалення залишається однією з основних [1]. Дерегуляція запальних процесів призводить до специфічних патологій, включаючи псоріаз, ревматоїдний артрит, періодонтальні захворювання, астму і атеросклероз. Крім того, запалення є основним фактором інших дегенеративних станів, таких як діабет, рак і серцево-судинні захворювання. Запальна реакція може бути визначена як основна причина пошкоджень, пов'язаних з аутоімунними захворюваннями [2]. Існує значна кількість препаратів, що використовуються для лікування запалення, але всі вони мають різний ступінь ульцерогенних властивостей [3]. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протизапальних засобів.

Об'єднання потенціалу двох пріоритетних у медичній хімії гетеросистем (тіазолідинової і піридинової) в одну «матрицю» можна розглядати як системний підхід до пошуку «лікоподібних» молекул [4]. Цю закономірність можна пояснити наявністю низки реакційно здатних центрів, що дає змогу різносторонньої модифікації вихідної структури з одержанням серій нових поліфункціональних похідних.

Тіазоло[4,5-*b*]піридини є одними з найменш доступних і маловивчених представників цього класу органічних сполук та є ізостерами біологічно важливих сполук типу пурину. Спектр фармакологічної активності цього класу сполук досить широкий. Серед них виявлено речовини, що мають антимикробну [5], гербіцидну [6] та протигрибкову [7] активність, є агоністами H3-гістамінових рецепторів [8]. Тому, безумовно, синтез тіазолідинів анельованих із піридиновим циклом, а також дослідження їхньої протизапальної активності є цікавим і актуальним напрямом.

Метою нашої роботи став синтез деяких тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів шляхом використання як прекурсора раніше отриманого нами гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти та *in vivo* дослідження протизапальної активності новосинтезованих сполук.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження були тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, які одержано шляхом структурної модифікації гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Для доказу складу і структури синтезованих сполук було використано відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР ¹H-спектроскопія та елементний аналіз. Спектри ЯМР ¹H – Varian Mercury VX-400 (США), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина). Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (± 0,3%).

Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук здійснювали на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Зазначене дослідження проводили на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом наук. співроб. Нектегаєва І. О.

*Загальна методика одержання продуктів N-ацилювання гідразиду 5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ацетатної кислоти аліфатичними хлорангідрідами з утворенням сполук 1–3.* У плоскодонній колбі розчиняли 0,01 моль гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти в 10 мл безводного діоксану. До одержаного розчину додавали розчин, який складається з 0,01 моль відповідного аліфатичного хлорангідриду та 0,01 моль триетиламіну в 10 мл діоксану. Витримували 10 хв у сушильній шафі за температури 100 °С і виливали на воду. Перекристалізували з ацетатної кислоти.

*Ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (1).* Вихід – 78%, $T_{\text{топл}}$ 178–179 °С. Спектр ЯМР ^1H : 2.32 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, CH_3), 2.51 с (3H, COCH_3), 4.64 с (2H, CH_2), 7.01 с (1H, Py), 10.45 с (1H, CONH), 10.56 с (1H, NHCO). Знайдено, %: N 19,32, S 11,30. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: N 19,04, S 10,89.

*Хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (2).* Вихід – 74%, $T_{\text{топл}}$ 165–167 °С. Спектр ЯМР ^1H : 2.34 с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 4.12 с (2H, CH_2), 4.67 с (2H, N-CH_2), 7.02 с (1H, Py), 10.44 с (2H, CONH), 10.53 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 16,84, S 10,01. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: N 17,04, S 9,75.

*Бутиратної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (3).* Вихід – 70%, $T_{\text{топл}}$ 148–149 °С. Спектр ЯМР ^1H : 0.86 т (3H, $J = 7.4$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.51-1.55 м (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.09 т (2H, $J = 7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.34 с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 4.64 с (2H, N-CH_2), 7.02 с (1H, Py), 9.87 с (2H, CONH), 10.24 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 17,62, S 9,74. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: N 17,38, S 9,95.

*Загальна методика одержання продуктів N-ацилювання гідразиду 5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ацетатної кислоти ароматичними хлорангідрідами з утворенням сполук 4–10.* До розчину піридину (20 мл) і відповідного ароматичного хлорангідриду (0,005 моль) додавали гідразиду N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил] хлоро-ацетатної кислоти (0,005 моль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 30 хв. При охолодженні кристалічний осад відфільтровували, промивали ацетатною кислотою і сушили. Отримані сполуки кристалізували з ацетатної кислоти або етанолу.

*1-(3,4-Диметил-феніл)-5-метил-1H-[1,2,3]тріазол-4-карбонова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (4).* Вихід – 67%, $T_{\text{топл}}$ 174–175 °С. Спектр ЯМР ^1H : 2.05 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$), 2.12 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 2.33 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.05 с (3H, триазол- CH_3), 4.82 с (2H, CH_2), 6.84 д (1H, $J = 8.0$ Гц, C_6H_3), 7.02 с (1H, Py), 7.12-7.15 м (2H, $J = 7.2$ Гц, C_6H_3), 10.40 с (2H, CONH), 10.51 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 20,92, S 7,04. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: N 21,06, S 6,89.

*1-(2,4-Диметил-феніл)-5-метил-1H-[1,2,3]тріазол-4-карбонова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (5).* Вихід – 71%, $T_{\text{топл}}$ 179–180 °С. Спектр ЯМР ^1H : 1.99 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$), 2.09 с (3H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$), 2.33 с (3H, CH_3), 2.45 с (3H, CH_3), 3.05 с (3H, триазол- CH_3), 4.80 с (2H, CH_2), 6.94 д (1H, J

= 8.1 Гц, C₆H₃), 7.02 с (1H, Py), 7.30-7.32 м (1H, C₆H₃), 7.82-7.84 м (1H, C₆H₃), 10.29 с (2H, CONH), 10.49 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 21,32, S 7,13. C₂₂H₂₃N₇O₃S. Обчислено, %: N 21,06, S 6,89.

*1-(2-Хлоро-феніл)-5-метил-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (6)*. Вихід – 76%, T_{топл} 164 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.31 с (3H, CH₃), 2.44 с (3H, CH₃), 3.07 с (3H, триазол-CH₃), 4.81 с (2H, CH₂), 7.01 с (1H, Py), 6.90-6.95 м (1H, C₆H₃), 7.40-7.49 м (1H, C₆H₄), 7.54-7.57 м (2H, C₆H₄), 10.33 с (2H, CONH), 10.54 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 21,02, S 6,63. C₂₀H₁₈N₇O₃S. Обчислено, %: N 20,78, S 6,79.

*4-Хлоро-бензоатна кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (7)*. Вихід – 78%, T_{топл} 160–161 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.33 с (3H, CH₃), 2.47 с (3H, CH₃), 4.82 с (2H, CH₂), 7.05 с (1H, Py), 7.52 д (2H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 7.79 д (2H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 10.33 с (2H, CONH), 10.53 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 14,42, S 8,53. C₁₇H₁₅ClN₄O₃S. Обчислено, %: N 14,33, S 8,20.

*4-Бензилокси-бензоатна кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (8)*. Вихід – 78%, T_{топл} 160–161 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.30 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H, CH₃), 4.82 с (2H, N-CH₂), 5.35 с (2H, CH₂), 7.03 с (1H, Py), 7.49 д (2H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 7.57-7.60 м (3H, C₆H₃), 7.73 д (2H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 7.85 д (2H, J = 8.5 Гц, C₆H₃), 10.54 с (2H, CONH), 10.67 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 12,42, S 6,75. C₂₄H₂₂N₄O₃S. Обчислено, %: N 12,11, S 6,93.

*3-(4-Метиокси-феніл)-акрилова кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (9)*. Вихід – 81%, T_{топл} 162 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.29 с (3H, CH₃), 2.54 с (3H, CH₃), 2.57 с (3H, O-CH₃), 4.82 с (2H, CH₂), 7.03 с (1H, Py), 7.61 д (2H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 7.81 д (1H, J = 14.9 Гц, CH), 7.88 д (2H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 8.72 д (1H, J = 14.8 Гц, CH), 10.39 с (2H, CONH), 10.68 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 13,42, S 7,55. C₂₀H₂₀N₄O₄S. Обчислено, %: N 13,58, S 7,77.

*(1,3-Діоксо-1,3-дигідро-індан-2-іл)-ацетатна кислота N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (10)*. Вихід – 66%, T_{топл} 182 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.26 с (3H, CH₃), 2.51 с (3H, CH₃), 4.85 с (2H, N-CH₂), 5.23 с (2H, CO-CH₂), 7.02 с (1H, Py), 7.38–7.50 м (2H, індан), 7.80–7.85 м (2H, індан), 10.41 с (2H, CONH), 10.65 с (2H, NHCO). Знайдено, %: N 16,12, S 7,55. C₂₀H₁₇N₅O₅S. Обчислено, %: N 15,94, S 7,30.

*Загальна методика одержання продуктів S-алкілювання гідразидом N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил] хлоро-ацетатної кислоти (11–14)*. У круглодонну колбу вносили 0,005 моль хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду (2), 0,005 моль відповідного тіолу та 20 мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хв. Білий кристалічний осад, який випав після охолодження, відфільтровували і промивали етанолом. Отримані сполуки кристалізували з ацетатної кислоти або етанолу.

*[4-Аміно-5-(4-метил-фуран-3-іл)-4H-піразол-3-ілсульфаніл]-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-а]-гідразид (11)*. Вихід – 81%, T_{топл} 159 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.13 с (3H, фуран-CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 2.43 с (3H, CH₃), 4.10 с (2H, CH₂), 4.66 с (2H, N-CH₂), 6.09 с (2H, NH₂), 7.01 с (1H, Py), 7.08 с (1H, арил), 7.68 с (1H, арил), 9.74 с (1H, CO-NH), 10.93 с (1H, NH-CO). Знайдено, %: N 19,96, S 13,21. C₂₀H₂₁N₇O₄S₂. Обчислено, %: N 20,11, S 13,15.

*(5-Феніл[1,3,4]оксадіазоло-2-ілсульфаніл)-N'-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил гідразид ацетатної кислоти (12)*. Вихід – 70%, T_{топл} 180–181 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.25 с (3H, CH₃), 2.39 с (3H, CH₃), 4.07 с (2H, CH₂), 4.68 с (2H, N-CH₂), 7.03 с (1H, Py), 7.39 с (2H, C₆H₃), 7.56 с (1H, C₆H₃), 7.83 с (2H, C₆H₃), 9.70 с

(1H, CO-NH), 10.89 с (1H, NH-CO). Знайдено, %: N 17,98, S 13,55. C₂₀H₁₈N₆O₄S₂. Обчислено, %: N 17,86, S 13,63.

(Бензотіазол-2-ілсульфаніл)-N'-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил гідразид ацетатної кислоти (**13**). Вихід 74%, T_{топл} 165–167 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.18 с (3H, CH₃), 2.36 с (3H, CH₃), 4.11 с (2H, CH₂), 4.61 с (2H, N-CH₂), 7.03 с (1H, Py), 7.39 т (1H, J = 7.0 Гц, J = 6,7 Гц, Ar), 7.50 т (1H, J = 7.2 Гц, J = 6,7 Гц, Ar), 7.84 д (1H, Ar), 8.04 д (1H, Ar), 9.74 с (1H, CO-NH), 10.95 с (1H, NH-CO). Знайдено, %: N 15,13, S 21,01. C₁₉H₁₇N₅O₃S₃. Обчислено, %: N 15,24, S 20,93.

(1-*p*-Толіл-1H-тетразол-5-ілсульфаніл)-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (**14**). Вихід – 67%, T_{топл} 177 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.06 с (3H, арил-CH₃), 2.25 с (3H, CH₃), 2.41 с (3H, CH₃), 4.05 с (2H, CH₂), 4.70 с (2H, N-CH₂), 7.03 с (1H, Py), 7.55 д (2H, J=8.8 Гц, арил), 7.67 д (2H, J=8.8 Гц, арил), 9.71 с (1H, CO-NH), 10.91 с (1H, NH-CO).

Знайдено, %: N 23,23, S 13,18. C₂₀H₂₀N₈O₃S₂. Обчислено, %: N 23,12, S 13,23.

Результати дослідження та обговорення

*Синтез нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів.* Продовжуючи систематичне вивчення тіазоло[4,5-*b*]піридинів як потенційних протизапальних агентів ми здійснили синтез нових похідних раніше отриманого нами гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Синтетичний потенціал гідразинового угруповання базового скафолду представлено його взаємодією з серією хлорангідридів карбонових кислот у реакції ацилювання. Проведені експерименти показали, що відповідні ацилгідразиди з добрими виходами утворюються у середовищі безводного діоксану для сполук **1–3** чи піридину для сполук **4–10** (рис. 1). Склад і будову сполук **1–10** підтверджено даними елементного аналізу і ЯМР ¹H-спектроскопії. Для спектрів ЯМР ¹H синтезованих сполук характерні сигнали метиленової групи при 4.64–4.67 м. ч. Наявність синглету екзоциклічних NH-груп, представлені в ділянці слабого магнітного поля при 9.87–10.56 м. ч. Сигнал протону піридинового циклу характеризується синглетом при 7.01–7.05 м. ч. Фрагменти аліфатичних хлорангідридів підтверджені системою синглетів, триплетів та мультиплетів при 0.86–2.51 м. ч., а сигнали залишків ароматичних хлорангідридів представлені в області 6.84–7.88 м.ч.

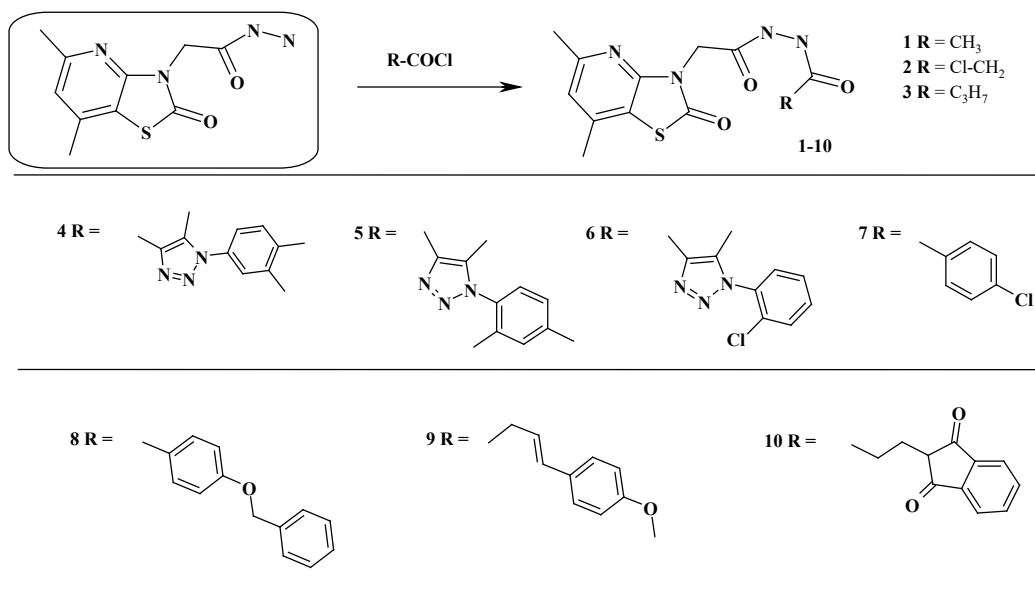


Рис. 1. Синтез продуктів N-ацилювання гідразиду 5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ацетатної кислоти (**1–10**)

Одержаний на цій стадії нами хлоро-ацетатної кислоти *N'*-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразид (**2**) виявився зручною вихідною речовиною для переходу до гетарилсульфанілохідних *N'*-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду ацетатної кислоти. З цією метою у реакцію *S*-алкілювання вводились сполука **2** і відповідні гетероциклічні тіоли. Встановлено, що оптимальний вихід цільових продуктів (**11–14**) забезпечується шляхом 30-ти хвилинного кип'ятіння еквімолярних кількостей вихідних речовин у середовищі етанолу (рис. 2). У спектрах ЯМР ¹H є характерні синглети метильних груп при 2.18–2.41 м. ч., сигнал екзоциклічної метиленової групи представлений синглетом в ділянці 4.61–4.70 м. ч. NH-групи амідів характеризуються синглетами в області 9.71–10.95 м. ч. Для ароматичних залишків характерними є системи дублетів, триплетів та мультиплетів у відносно широких межах 6.90–8.72 м. ч.

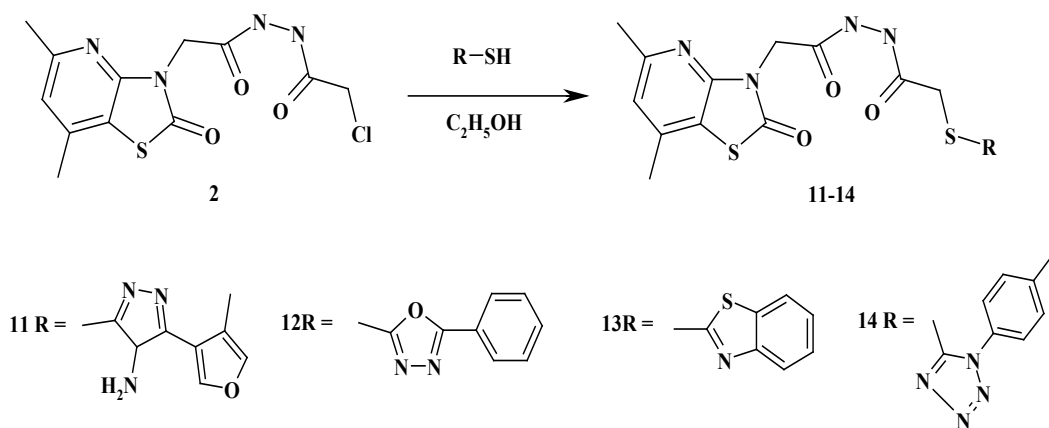


Рис. 2. Синтез продуктів *S*-алкілювання гідразидом *N'*-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил] хлоро-ацетатної кислоти (**11–14**)

Протизапальна активність новосинтезованих сполук. Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне [9]. Вивчення впливу синтезованих речовин на протікання ексудативної фази запалення здійснювали на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [10]. 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 [10]. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 180–200 г. Загальний набряк спричинювали з допомогою ін'єкції в асептичних умовах 0,1 мл 2% розчину карагеніну під апоневроз підшви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку дослідження і через 4 год після введення флогогенного агента. За 0,5 год до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньоочередово вводили досліджувану речовину в дозі 100 мг/кг. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – Ібупрофену (фармацевтична фірма «Дарниця») в середньотерапевтичних дозах (50 мг/кг). Інгібування запальної реакції виражали у відсотках від зменшення об'єму лапи і розраховували за такою формулою:

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

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

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

Результати фармакологічних досліджень наведено в таблиці.

Т а б л и ц я

Протизапальна дія синтезованих сполук порівняно з Ібупрофеном

Сполука або ЛЗ	Об'єм набряку лапи (мл) ± СО*	Показник пригнічення запальної реакції, %	Сполука або ЛЗ	Об'єм набряку лапи (мл) ± СПС*	Показник пригнічення запальної реакції, %
	після 4 год	після 4 год		після 4 год	після 4 год
Контроль	2,20 ± 0,050	-	8	1,69 ± 0,035	23,2
1	1,67 ± 0,035	24,0	9	1,74 ± 0,037	20,8
2	1,34 ± 0,030	39,1	10	1,29 ± 0,030	41,3
3	1,62 ± 0,035	26,5	11	1,54 ± 0,033	30,1
4	1,47 ± 0,030	33,4	12	1,55 ± 0,035	29,4
5	1,55 ± 0,035	29,7	13	1,28 ± 0,028	42,0
6	1,05 ± 0,025	52,1	14	1,64 ± 0,040	25,6
7	1,18 ± 0,030	46,3	Ібупрофен	1,32 ± 0,035	40,2

П р и м і т к а: *СО – статистична обробка.

Згідно з результатами фармакологічного скринінгу протизапальної активності синтезованих речовин, для частини сполук протизапальний ефект є еквівалентним ефекту еталонного лікарського засобу – Ібупрофену, величини пригнічення запальної реакції якими становлять 39,1–42%. Зокрема, показник пригнічення запальної реакції сполукою **2** становить 39,1%, сполукою **10** – 41,3%, а для сполуки **13** величина протизапальної активності становить 42%.

Протизапальна активність ряду синтезованих сполук є нижчою порівняно з еталонними препаратами, показники пригнічення запальної реакції для них знаходяться в межах 24,0–33,4%. Проте протизапальна активність двох речовин перевищує ефект пригнічення запальної реакції Ібупрофеном та становить 52,1% для сполуки **6** та 46,3% для сполуки **7**.

В и с н о в к и

1. Шляхом ацилювання гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти хлорангітридами карбонових кислот одержано відповідні ацилгідразидопохідні (**1–10**).

2. У результаті взаємодії хлоро-ацетатної кислоти N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду з відповідними гетероциклічними тіолами було одержано відповідні гетарилсульфанілпохідні N'-[2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетил]-гідразиду ацетатної кислоти (**11–14**).

3. Будову одержаних сполук та інтерпретацію проведених хімічних досліджень підтверджено даними елементного аналізу та ЯМР ¹H-спектроскопією.

4. У процесі вивчення протизапальної активності виділено 5 високоактивних сполук із 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.

Список використаної літератури

1. *Shin I. S., Park J. W., Shin N. R. et al.* Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma // *Immunobiology*. – 2014. – V. 219. – P. 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.004>
2. *Killeen M., Linder M., Pontoniere P. et al.* NF- κ B signaling and chronic inflammatory diseases: exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities // *Drug Discovery Today*. – 2014. – V. 19. – P. 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.002>
3. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2019. – 1216 с.
4. *Smirnova N. G., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M.* Synthesis of condensed thiazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – V. 42. – P. 144–165. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
5. *Sayed H. H., Morsy E. M., Kotb E. R.* Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. // *Synthetic communications*. – 2010. – V. 40. – P. 2712–2722. <https://doi.org/10.1080/00397910903318674>
6. *Hegde S. G., Mahoney M. D.* Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2*H*)-acetic acid derivatives // *J. Agricultural and Food Chem.* – 1993. – V. 41. – P. 2131–2134. <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
7. *Marzoog S., Al-Thebeiti.* Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems II *Farmaco*. – 2000. – V. 55 – P. 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00130-5)
8. *Walczyn'ski K., Zuiderveld O. P., Timmerman H.* Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-*n*-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – V. 40. – P. 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.010>
9. *Щокіна К. Г., Драгозов С. М., Максимов Ю. М.* Порівняння протиексадативної дії сучасних нестероїдних протизапальних засобів // *Ліки*. – 2004. – № 3–4. – С. 34–40.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.

References

1. *Shin I. S., Park J. W., Shin N. R. et al.* Melatonin reduces airway inflammation in ovalbumin-induced asthma // *Immunobiology*. – 2014. – V. 219. – P. 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.08.004>
2. *Killeen M., Linder M., Pontoniere P. et al.* NF- κ B signaling and chronic inflammatory diseases: exploring the potential of natural products to drive new therapeutic opportunities // *Drug Discovery Today*. – 2014. – V. 19. – P. 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.002>
3. *Mashkovskij M. D.* Lekarstvennye sredstva. – Moskva: Novaya volna, 2019. – 1216 s.
4. *Smirnova N. G., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M.* Synthesis of condensed thiazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – V. 42. – P. 144–165. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
5. *Sayed H. H., Morsy E. M., Kotb E. R.* Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. // *Synthetic communications*. – 2010. – V. 40. – P. 2712–2722. <https://doi.org/10.1080/00397910903318674>
6. *Hegde S. G., Mahoney M. D.* Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2*H*)-acetic acid derivatives // *J. Agricultural and Food Chem.* – 1993. – V. 41. – P. 2131–2134. <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
7. *Marzoog S., Al-Thebeiti.* Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems II *Farmaco*. – 2000. – V. 55 – P. 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00130-5)
8. *Walczyn'ski K., Zuiderveld O. P., Timmerman H.* Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-*n*-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2005. – V. 40. – P. 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.010>
9. *Shchokina K. H., Drahovoz S. M., Maksymov Y. M.* Porivnyannya protieksudativnoi diyi suchasnykh nesteroidnykh protyzapal'nykh zasobiv // *Liky*. – 2004. – № 3–4. – С. 34–40.
10. Doklinichni doslidjennya likarskykh zasobiv (metod. rekomendaciyi) / Za red. O. V. Stefanova. – Kyiv: Avicena, 2001. – 528 s.

Надійшла до редакції 11 червня 2019 р.
Прийнято до друку 24 червня 2019

Т. І. Чабан (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

СИНТЕЗ ДЕЯКИХ НОВИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХНЬОЇ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ

Ключові слова: тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, синтез, протизапальна активність

А Н О Т А Ц І Я

У сучасній теоретичній і клінічній медицині проблема запалення залишається однією з основних. Дерегуляція запальних процесів призводить до специфічних патологій. Існує значна кількість препаратів, що використовують для лікування запалення, але всі вони мають різний ступінь ульцерогенних властивостей. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних протизапальних засобів. Тому, безумовно, синтез тіазолідинів, анельованих із піридиновим циклом, а також дослідження їхньої протизапальної активності є цікавим і актуальним напрямом.

Метою нашої роботи став синтез деяких тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів шляхом використання як прекурсора раніше отриманого нами гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти та *in vivo* дослідження протизапальної активності новосинтезованих сполук.

Об'єктами дослідження були тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они, які одержано шляхом структурної модифікації гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук проводили на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів

Здійснено синтез 14 нових тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів, структуру яких підтверджено ¹H ЯМР-спектроскопією та елементним аналізом. Вивчення впливу синтезованих речовин на протікання ексудативної фази запалення проводили на основі карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 години після введення флогогенного агента. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали протизапальний ефект відомого протизапального лікарського засобу – Ібупрофену в середньотерапевтичних дозах. Інгібування запальної реакції виражали у відсотках від зменшення об'єму лапи. Проведені дослідження протизапальної активності показали, що синтезовані сполуки мають виражені протизапальні властивості, а деякі з них за показниками активності наближаються до або перевищують препарат порівняння.

Одержані результати дослідження протизапальної дії синтезованих похідних гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти демонструють потенціал пошуку протизапальних агентів серед тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Т. И. Чабан (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ТИАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИН-2-ОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Ключевые слова: тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны, синтез, противовоспалительная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

В современной теоретической и клинической медицине проблема воспаления остается одной из основных. Дерегуляция воспалительных процессов приводит к специфическим патологиям. Существует значительное количество препаратов, используемых для лечения воспаления, но все они имеют разную степень ульцерогенных свойств. Для преодоления этих ограничений во всем мире идет поиск новых эффективных и безопасных противовоспалительных средств. Поэтому, безусловно, синтез тиазолидинов, аннелированных с пиридиновым циклом, а также исследование их противовоспалительных свойств является интересным и актуальным направлением.

Целью нашей работы стал синтез некоторых тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов путем использования в качестве прекурсора ранее полученного нами гидразида (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетатной кислоты и *in vivo* исследование противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Объектами исследования были тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны, которые получены путем структурной модификации гидразида (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетатной кислоты. Исследование противовоспалительной активности синтезированных соединений проводили на основе карагениновой модели воспалительного отека лап белых крыс

Осуществлен синтез 14 новых тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов, структура которых подтверждена ¹H ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Изучение влияния синтезированных веществ на про-

течение экссудативной фазы воспаления проводили на основе каррагениновой модели воспалительного отека лап белых крыс. Наличие воспалительной реакции устанавливали по изменению объема конечности онкометричным методом в начале опыта и через 4 часа после введения флогенного агента. Для сравнения в аналогичных условиях изучали противовоспалительный эффект известного противовоспалительного лекарственного средства – Ибупрофена в среднетерапевтических дозах. Ингибирование воспалительной реакции выражали в процентах от уменьшения объема лапы. Проведенные исследования противовоспалительной активности показали, что синтезированные соединения имеют выраженные противовоспалительные свойства, а некоторые из них по показателям активности приближаются к или превышают препарат сравнения.

Полученные результаты противовоспалительного действия синтезированных производных гидразида (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-ацетатной кислоты демонстрируют потенциал поиска противовоспалительных агентов среди тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

T. I. Chaban (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

SYNTHESIS OF SOME NEW THIAZOLO[4,5-*B*]PYRIDIN-2-ONES AND RESEARCH OF THEIR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Key words: thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones, synthesis, anti-inflammatory activity

A B S T R A C T

In modern theoretical and clinical medicine inflammation problem remains one of the main. Deregulation of inflammatory processes leads to specific pathologies. There is a significant amount of drugs used to treat inflammation. But all of them have varying degrees of ulcerogenic properties. To overcome these limitations search is ongoing throughout the World to find new effective and safe anti-inflammatory agent. Therefore, of course, the synthesis of thiazolidines annelated with the pyridine cycle and the study of their anti-inflammatory properties is an interesting and relevant area.

The objective of the present work was to synthesize a series of novel thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones by the structural modification of the (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide for further pharmacological screening *in vivo* as anti-inflammatory activities.

The objects of the study were thiazolo[4,5-*b*]pyridines, obtained by the structural modification of the (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide. Anti-inflammatory activity was evaluated using carrageenan induced rat paw edema method in rats

In vivo studies were carried out for anti-inflammatory activity employing the carrageenan-induced rat paw edema method. Anti-inflammatory activity was defined by measuring the paw edema volume 4 h after the carrageenan injection. The NSAID drug Ibuprofen in effective therapeutic doses were tested in parallel as an activity references. Inhibition of the inflammatory response was expressed as a percentage of the paw volume reduction. Studies of anti-inflammatory activity showed that the synthesized compounds had pronounced diuretic properties, and some of them according to activity indicators were approaching or exceeding comparative preparations.

The results of the anti-inflammatory activity of the synthesized compounds derivatives (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide show the potential for the search for anti-inflammatory agents among thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones.

*Електронна адреса для листування з автором: chabantaras@ukr.net
(Чабан Т. І.)*