

---

---

**СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**

---

---

Рекомендована д. хім. наук, проф. В. С. Матійчуком  
УДК 615.276:547.789:542.91  
DOI 10.11603/2312-0967.2018.1.8601

**СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ РОДАНИНУ З 2-(2,6-ДИХЛОРОФЕНІЛАМІНО)ФЕНІЛАЦЕТАМІДНИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ**

© Ю. Л. Шепета<sup>1</sup>, М. І. Лелюх<sup>2</sup>, Б. С. Зіменковський<sup>2</sup>, І. О. Нєктегаєв<sup>2</sup>, Р. Б. Лесик<sup>2</sup>

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова<sup>1</sup>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>2</sup>

shepeta.yulia@gmail.com, dr\_r\_lesyk@org.lviv.net

**Мета роботи.** На основі реакцій гетероциклізації та Кньовенагеля здійснити синтез нових 5-іліденроданінів із фрагментом диклофенаку в положенні 3 для скринінгу протизапальної активності.

**Матеріали і методи.** Органічний синтез, спектроскопія ЯМР, елементний аналіз, фармакологічний скринінг, SAR-аналіз.

**Результати й обговорення.** Взаємодією гідразида 2-(2,6-дихлорофеніламіно)-фенілацетатної кислоти з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою в середовищі етанолу синтезовано похідне роданіну з фрагментом протизапального засобу «Диклофенак» в положенні 3. Враховуючи наявність активної метиленової групи в положенні 5, проведено подальшу модифікацію отриманого роданіну в умовах реакції Кньовенагеля з різноманітними ароматичними альдегідами, похідними ізатину та цинамового альдегіду з утворенням серій відповідних 5-ариліден-, 5-ізатиніліден- та 5-(3-фенілпропен)іліденпохідних для вивчення антиексудативної активності. Структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

**Висновки.** Результати дослідження протизапальної активності синтезованих сполук дозволили ідентифікувати три високоактивні сполуки, які за показником пригнічення запальної реакції (42,4-45,3%) були співмірними з еталонним нестероїдним протизапальним засобом «Диклофенак натрію».

**Ключові слова:** синтез; 2-тіоксо-4-тіазолідинон; диклофенак; гетероциклізація, конденсація Кньовенагеля; спектральні характеристики; протизапальна активність.

**Вступ.** Ядро роданіну є відомим фармакофорним фрагментом, що характеризується різностороннім фармакологічним потенціалом та входить до складу численних біологічно активних сполук. Зокрема, його використання у сучасному процесі пошуку лікарських засобів характеризується значною кількістю «сполук-хітів» із протипухлинною, протигрибковою, противірусною, антибактеріальною, антималярійною, протизапальною дією тощо. Одержані на основі результатів високоефективного фармакологічного скринінгу структури «сполук-хітів» стали науковим підґрунтям для подальшої оптимізації та синтезу похідних роданіну, які є високоафінними модуляторами цільових ферментів або рецепторів, що забезпечують свою фармакологічну активність за допомогою різних механізмів.

Антимікробна активність для похідних роданіну вивчалась понад 50 років тому, також відомі численні спроби створення антибактеріальних засобів на основі даного гетероциклу. Зокрема (рис. 1), для серії 5-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-3-іліден)роданінів I виявлено значний інгібуючий вплив на ріст мікро-

організмів штаму *S. aureus* (зона інгібування = 8,1-8,4 мм), що є кращим порівняно з *E. coli* (зона інгібування = 4,1-5,6 мм) [1]. Серед групи 3,5-дизаміщених роданінів *Carlson, J.H.* та співавтори [2, 3] ідентифікували сполуку II як інгібітор UDP-галактопіранозомутази (UGM) грамнегативних мікроорганізмів *K. pneumoniae* зі значенням IC<sub>50</sub> = 1,6 мкМ. Крім того, встановлено, що структурно подібні сполуки можуть також виступати інгібіторами ряду інших ферментів, котрі беруть участь в біосинтезі пептидогліканів, зокрема MurB [4], MurC [5] та MurG [6, 7]. Спрямований синтез протигрибкових агентів, здійснений на основі результатів високоефективного фармакологічного скринінгу та QSAR-аналізу, дозволив ідентифікувати ряд інгібіторів PMT1 (*protein mannosyl transferase 1*) III, похідних роданінін-3-ацетатної кислоти, що в мікромольних концентраціях проявили суттєвий інгібуючий вплив відносно грибків роду *C. albicans* [8].

Крім того, серед 5-арилідензаміщених роданінів відомі інгібітори HCV NS5b (*Hepatitis C Virus Nonstructural*) полімерази IV (IC<sub>50</sub> = 1,5 мкМ) [9]

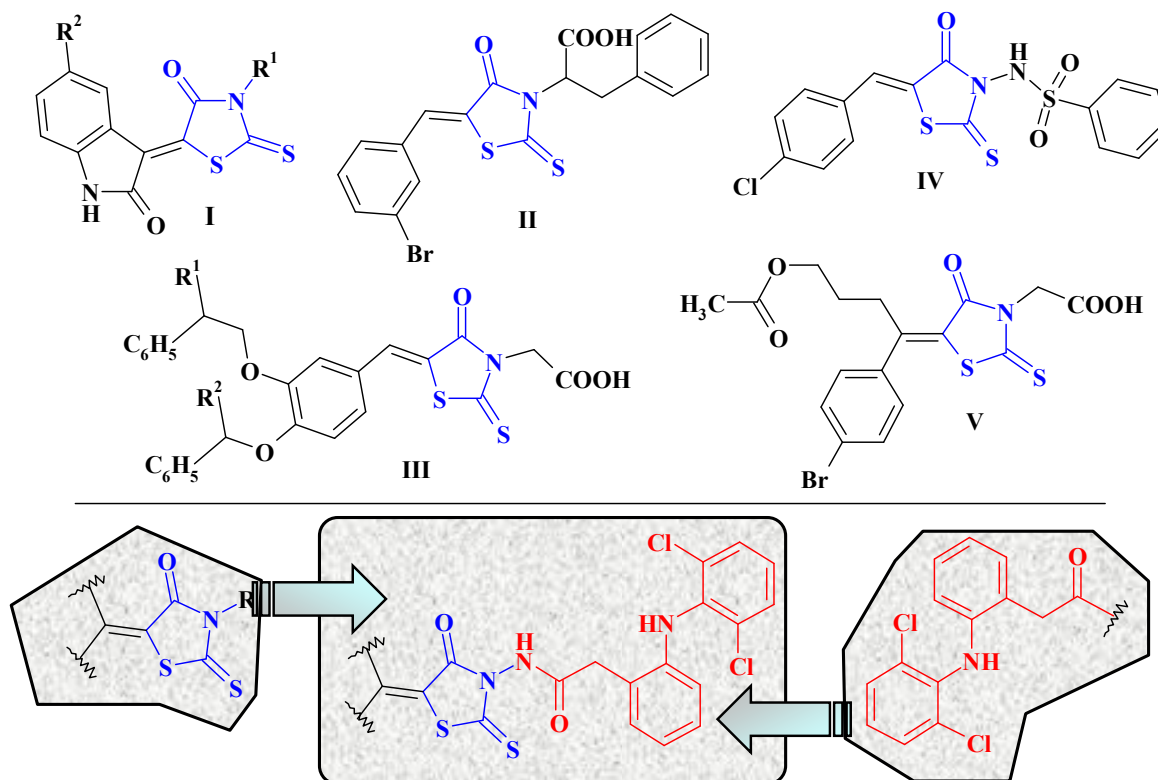


Рис. 1. Обґрунтування пошуку потенційних біологічно активних сполук серед 5-ілденроданінів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетамідним фрагментом.

та HCV NS3-протеази **V** ( $IC_{50} = 6,4$  мкМ) [10] як перспективні противірусні агенти, високоактивні сполуки з протипухлинною [11, 12], протизапальною [13] та антималярійною [14] дією, а також інгібітори альдозоредуктази [15] та агоністи PPAR $\gamma$  рецепторів [16] як потенційні терапевтичні агенти у лікуванні цукрового діабету та його ускладнень.

Перспективним у контексті пошуку потенційно біологічно активних сполук є синтез та фармакологічний скринінг неконденсованих похідних роданіну з фрагментом нестероїдного протизапального засобу «Диклофенак» в положенні 3.

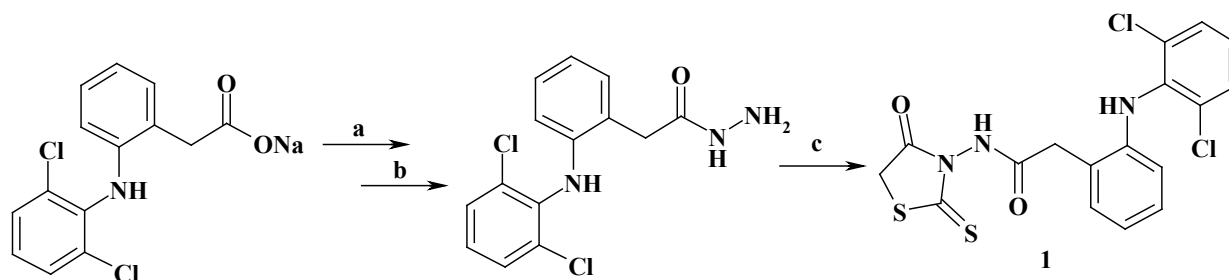
**Матеріали і методи.** Синтетичні дослідження проведено з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ПМР знімали на приладі Varian Gemini 400, використовуючи DMSO- $d_6$  як розчинник та тетраметилсилан (ТМС) як внутрішній стандарт. Температуру плавлення визначали на поляризаційному мікроскопі «NAGEMA-K8», спорядженому нагрівальним столиком «Voetius», за допомогою цифрового термометра «Ama-digit ad 14 th» при швидкості нагрівання 4°C/хв. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену та Сульфуру відповідають вирахуванню ( $\pm 0,3$  %).

Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук проводили на основі карагенової моделі запального набряку лап білих щурів [17] на базі ка-

федри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180–250 г. Запальний набряк викликали за допомогою ін'єкцій в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку дослідження і через 4 год після введення флогогенного агента. За 40 хв до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів диклофенаку та кетанову.

**Результати й обговорення.** На основі диклофенаку натрію за відомими методиками [18] одержано гідратид 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти як вихідний реагент для синтезу похідного роданіну **1** за методом Гольмберга. Зазначений метод ґрунтується на взаємодії з тіокарбоніл-бістіогліколевою кислотою і наведеного вище гідратиду в спиртовому середовищі.

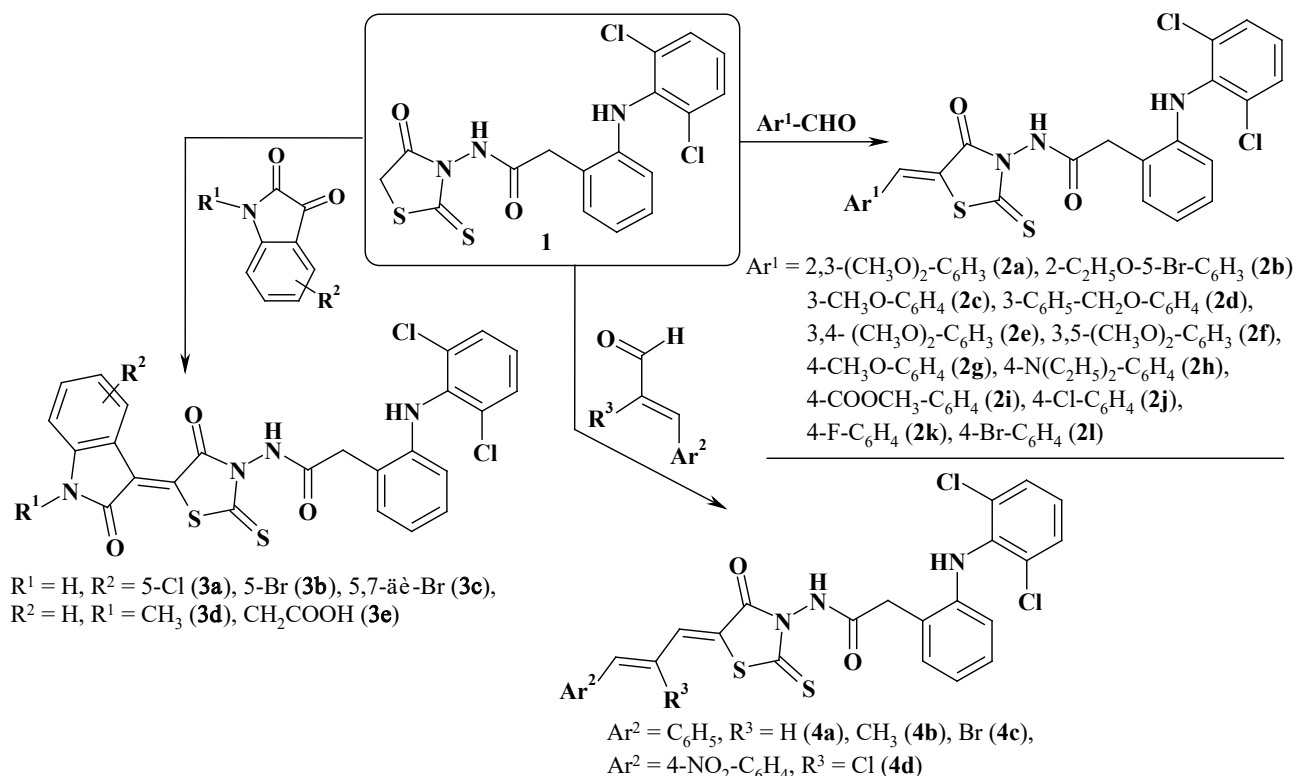
Синтезована сполука **1** використана в якості метиленактивної сполуки в реакції Кньюенагеля з різноманітними ароматичними альдегідами, похідними ізатину та цинамового альдегіду в середовищі оцтової кислоти і присутності еквімолярної кількості безводного ацетату натрію, що дозволило



(a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc, EtOH, reflux, 3h; (b)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, reflux, 5h;  
(c) thiocarbonyl-bis-thioglycolic acid, EtOH, reflux, 5 h.

одержати серії відповідних 5-іліденових **2a-l**, **3a-e** та **4a-d**:

діапазоні 7.23-7.37 м.ч. або утворює мультиплет разом з іншими ароматичними протонами.



Структура синтезованих сполук підтверджена спектрами ПМР, детальні характеристики яких наведені в експериментальній частині. На спектрі ПМР 5-незаміщеного роданіну (сполука **1**) протони метиленової групи в положенні 5 утворюють два дублети при 4.44 м.ч. із константою спин-спінової взаємодії  $J = 18.6$  Гц, що вказує на їх магнітну нееквівалентність. 2-(2,6-Дихлорофеніламіно)фенільний фрагмент у спектрах ПМР синтезованих сполук утворює субспектр з трьох дублетів та трьох триплетів у ділянці 6.29-7.55 м.ч., який, в основному, накладається з сигналами ароматичних протонів ариліденових (**2a-l**), ізатиніліденових (**3a-e**) чи фенілпропеніліденових (**4a-d**) фрагментів, що призводить до ускладнення спектральної картини. NH-протон дифеніламіногрупи резонує синглетом в

Сигнал двох протонів метиленової групи арилацетамідного угруповання в положенні 3 роданіну проявляється в діапазоні 3.82-3.92 м.ч. у вигляді синглету (сполуки **1**, **2f**, **2h**, **4b**), двох дублетів з характерними константами спин-спінової взаємодії  $J = 14.5-15.6$  Гц (сполуки **2b**, **2d**, **2j**, **2k**, **2l**, **3a-e**, **4a**, **4c-d**) або утворює недиференційований мультиплет з іншими аліфатичними протонами.

У спектрах ПМР синтезованих 5-ариліденових **2a-l** метиліденовий протон утворює синглет в діапазоні 7.88-7.99 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію ариліденового фрагмента і відповідає літературним даним для структурно подібних гетероциклічних систем [19].

Важливо зазначити, що сигнал протону в положенні 4 ізатинового фрагмента 5-ізатиніліденороданінів

проявляється у вигляді синглету (**3a-c**) або дублету (**3d-e**) при 8.73-8.89 м.ч. та є суттєво зміщеним в область слабого магнітного поля, що можна пояснити впливом карбонільної групи у положенні 4 роданіну та, відповідно, утворенням Z-ізомеру. NH-протон у положенні 1 ізатину (сполуки **3a-c**) характерний синглетом, широким синглетом або мультиплетом (утвореним разом з NH-протоном ацетамідного фрагмента) в діапазоні 11.44-11.81 м.ч.

NH-протону ацетамідного фрагмента в положенні 3 роданіну (сполука **1**) відповідає синглет при 11.41 м.ч., який у випадку 5-іліденпохідних (сполуки **2a-l**, **3a-e** та **4a-d**) дещо зміщується в бік слабого магнітного поля і проявляється при 11.58-11.82 м.ч. у вигляді синглету або широкого синглету, або не проявляється в результаті дейтерообміну з розчинником (**3a**).

Вивчення **протизапальної активності** синтезованих сполук (за винятком похідних **2e**, **2h** та **4b**) проводили на моделі карагенінового набряку лап у щурів у концентрації 50 мг/кг. Показник пригнічення запальної реакції визначали через 4 год після введення карагеніну за ступенем зменшення набряку в досліджуваних групах порівняно з контролем і виражали у відсотках, розраховуючи за формулою [17, 20]:

$$\frac{\Delta V_{зк} - \Delta V_{де}}{\Delta V_{зк}} \cdot 100\%$$

де  $\Delta V_{зк}$  та  $\Delta V_{де}$  – середні значення різниці об'ємів набряклої і здорової кінцівок в групі контролю та дослідній групі, відповідно.

Ступінь вираженості протизапальної активності досліджуваних сполук порівнювали з еталонними препаратами «Диклофенак натрію» та «Кетанов» у середньотерапевтичних дозах (8 та 10 мг/кг, відповідно). Отримані результати дослідження протизапальної дії сполук наведено в таблиці 1.

Загалом синтезовані похідні роданіну проявили помірну або високу антиексудативну активність з діапазоном відсотків пригнічення запальної реакції 17,8–45,3 %.

Отримані результати дозволили ідентифікувати 3 сполуки (**1**, **2g** та **2i**) з виразним антиексудативним ефектом (42,4 %; 45,3 % та 43,0 %, відповідно), що є співмірним з дією еталонного засобу диклофенаку (43,5 %), та встановити певні закономірності кореляції «структура – протизапальна активність».

**Таблиця 1.** Протизапальна активність синтезованих N-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]ацетамідів

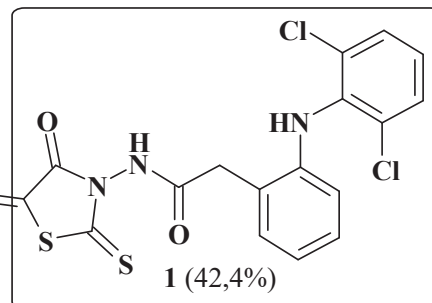
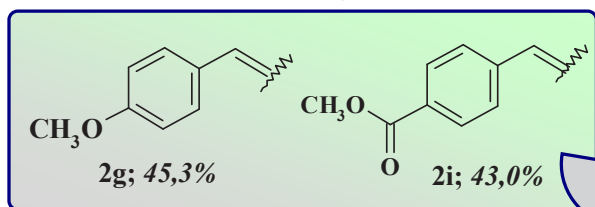
Сполука або еталонний ЛЗ	Доза, мг/кг	Відсоток приросту об'єму лапи на 4-ту годину, %	Показник пригнічення запальної реакції, %
<b>Контроль</b>	-	127,7	- // -
<b>Диклофенак</b>	8	72,1	<b>43,5</b>
<b>Кетанов</b>	10	79,1	<b>38,0</b>
<b>1</b>	50	73,6	<b>42,4</b>
<b>2a</b>	50	89,3	30,0
<b>2b</b>	50	88,0	31,3
<b>2c</b>	50	82,2	35,6
<b>2d</b>	50	99,2	22,3
<b>2f</b>	50	84,4	33,9
<b>2g</b>	50	69,8	<b>45,3</b>
<b>2i</b>	50	72,8	<b>43,0</b>
<b>2j</b>	50	81,6	36,1
<b>2k</b>	50	86,0	32,7
<b>2l</b>	50	84,8	33,6
<b>3a</b>	50	99,0	22,5
<b>3b</b>	50	77,0	39,7
<b>3c</b>	50	81,6	36,1
<b>3d</b>	50	87,0	31,9%
<b>3e</b>	50	80,4	37,0
<b>4a</b>	50	91,4	28,4
<b>4c</b>	50	105,0	17,8
<b>4d</b>	50	81,2	36,4

Варто зазначити, що лише введення в положення 5 вихідного роданіну **1** ариліденових фрагментів із метоксильною та метоксикарбонільною групами в пара-положенні (сполуки **2g** та **2i**) дозволило зберегти та незначно посилити антиексудативний ефект. Натомість наявність інших ариліденових замісників зумовило зниження активності синтезованих сполук на фоні 5-незаміщеного похідного **1**. Зміна положення метоксильної групи в ариліденовому фрагменті з пара- (**2g**) на мета- (**2c**) супроводжується зниженням активності, що стає ще більш вираженим при введенні додаткової метоксильної групи в мета- (**2f**) або орто-положення (**2a**). Заміна м-метоксикарбонільного фрагмента (**2c**) м-бензилоксибензиліденовим (**2d**) суттєво послаблює ефект. Некритичним на прояв антиексудативної активності є вплив природи атома галогену, про що свідчать приблизно однакові результати (в межах 32,7–36,1 %) сполук **2j**, **2k** та **2l**.

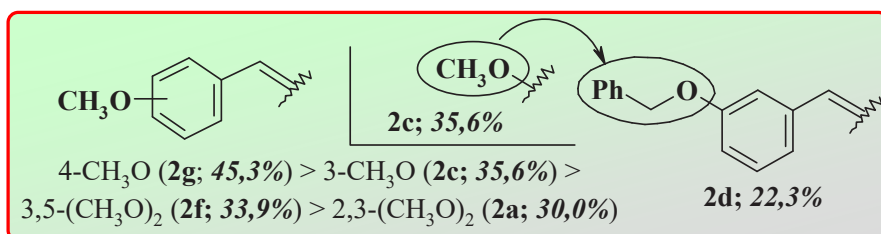
дифікація N1 та C5 положень фрагмента ізатину. Зокрема, найбільш оптимальними в даному контексті є наявність атома Броду в положенні 5 (**3b**; 39,7 %) або карбоксиметиленової групи в положенні 1 (**3e**; 37,0 %). У випадку 5,7-дибромопохідного **3c** протизапальна дія знаходиться на приблизно однаковому рівні (36,1 %), натомість заміна атома Броду в положенні 5 атомом Хлору призводить до зниження активності (**3a**; 22,5 %).

За результатами експерименту серед досліджуваних сполук помірну активність проявив 5-(3-фенілпропен-1-іліден)заміщений роданін **4a** (28,4 %). Його структурний аналог **4d**, який містить в положенні 5 роданінового циклу 2-хлоро-3-(4-нітрофеніл)-2-пропеніліденовий залишок, характеризується дещо вищою активністю (36,4 %), яка за рівнем пригнічення запальної реакції відповідає кетанову. Крім того, варто зазначити, що модифікація пропеніліденового фрагмента шляхом введення в

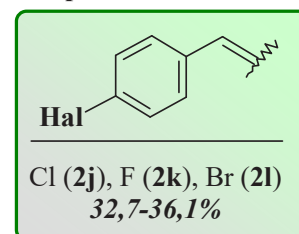
**Ариліденові фрагменти, які обумовлюють посилення антиексудативної дії**



**Вплив локалізації метоксильних груп в ариліденовому фрагменті на прояв активності**

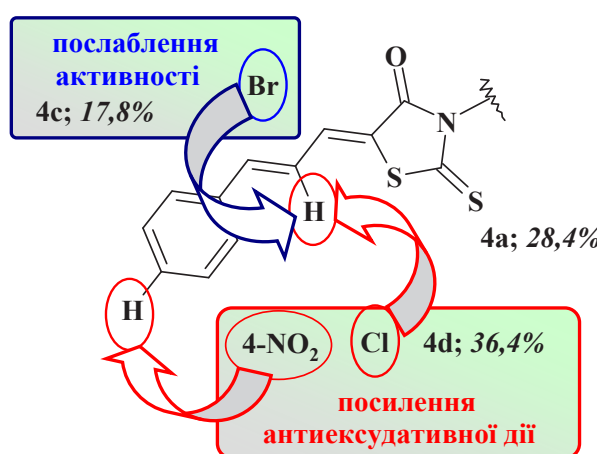
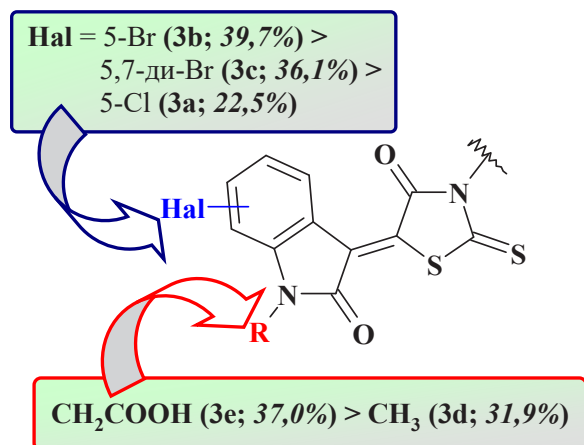


**Вплив природи атома галогену на прояв активності**



Встановлено, що визначальний вплив на прояв протизапальної активності 5-ізатиніліденроданінів має мо-

β-положення атома Броду супроводжується послабленням протизапальної дії (сполука **4c**; 17,8%).





**Експериментальна хімічна частина**

**Методика синтезу 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду (1).**

У плоскодонну колбу поміщують еквімолярні кількості (по 0,02 моль) гідразиду 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти та тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти, додають 100 мл етанолу і нагрівають під зворотним холодильником протягом 5 год. Після повного охолодження утворений осад відфільтровують, промивають послідовно етанолом, 5 % розчином натрію гідрокарбонату, водою та знову етанолом, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-ацетатна кислота (1:4). Вихід 72 %. Т.пл. 233–234 °С. Знайдено, %: N – 10.08, S – 15.29.  $C_{17}H_{13}Cl_2N_3O_2S_2$ . Вираховано, %: N – 9.86, S – 15.04. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.82с (2H,  $CH_2CO$ ), 4.40 д (1H,  $J = 18.6$  Гц, 5- $CH_2$ , тіаз), 4.46 д (1H,  $J = 18.6$  Гц, 5- $CH_2$ , тіаз), 6.29д (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 6.89 т (1H,  $J = 7.7$  Гц, аром), 7.08т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.18 т (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.30-7.32 м (2H, аром, Ar- $NH$ -Ar), 7.52д (2H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 11.42с (1H, CONH).

**Синтез 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-N-(5-іліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамідів (2a-і, 3a-е, 4a-д).**

Суміш 0,002 моль 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду **1**, 0,002 моль безводного ацетату натрію та 0,0022 моль відповідної оксополуки в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 5 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – оцтова кислота (1:2).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(2,3-диметоксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2a**). Вихід 76 %. Т.пл. 233–234 °С. Знайдено, %: N – 7.56, S – 11.38.  $C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_4S_2$ . Вираховано, %: N – 7.31, S – 11.16. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.84-3.88 м (8H,  $CH_2CO$ ,  $2^*CH_3O$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.07-7.13 м (2H, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.24-7.30 м (2H, аром, Ar- $NH$ -Ar), 7.34-7.36 м (2H, аром), 7.52 д (2H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.97 с (1H, -CH=), 11.68 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(2-етокси-5-бромобензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2b**). Вихід 75 %. Т.пл. 235-236 °С. Знайдено, %: N – 6.82, S – 9.92.  $C_{26}H_{20}BrCl_2N_3O_3S_2$ . Вираховано, %: N – 6.59, S – 10.06. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.40 т (3H,  $J = 6.9$  Гц,  $CH_3CH_2O$ ), 3.84 д (1H,  $J = 15.0$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.88 д (1H,  $J = 15.0$  Гц,  $CH_2CO$ ), 4.22 кв (2H,  $J = 6.9$  Гц,  $CH_3CH_2O$ ), 6.30 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.15-7.21 м (2H, аром), 7.33-7.35 м (2H, аром, Ar- $NH$ -Ar), 7.52 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.61 с (1H, аром), 7.68 д (1H,  $J = 8.8$  Гц, аром), 7.91 с (1H, -CH=), 11.72 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(3-метоксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2c**). Вихід 72 %. Т.пл. 223–224 °С. Знайдено, %: N – 7.96, S – 12.02.  $C_{25}H_{19}Cl_2N_3O_3S_2$ . Вираховано, %: N – 7.72, S – 11.78. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.83-3.86 м (5H,  $CH_2CO$ ,  $CH_3O$ ), 6.30 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.13 д (1H,  $J = 8.4$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.24-7.26 м (2H, аром, Ar- $NH$ -Ar), 7.33 д (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.48-7.54 м (4H, аром), 7.91 с (1H, -CH=), 11.74 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(3-бензилоксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2d**). Вихід 73 %. Т.пл. 208–209 °С. Знайдено, %: N – 7.02, S – 10.57.  $C_{31}H_{23}Cl_2N_3O_3S_2$ . Вираховано, %: N – 6.77, S – 10.33. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.84 д (1H,  $J = 14.7$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.88 д (1H,  $J = 14.7$  Гц,  $CH_2CO$ ), 5.20 с (2H,  $CH_2O$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.17-7.22 м (2H, аром), 7.26 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.31 с (1H, Ar- $NH$ -Ar), 7.33-7.36 м (2H, аром), 7.39-7.43 м (3H, аром), 7.48-7.54 м (5H, аром), 7.90 с (1H, -CH=), 11.72 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(3,4-диметоксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2e**). Вихід 74 %. Т.пл. 194–195 °С. Знайдено, %: N – 7.54, S – 11.39.  $C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_4S_2$ . Вираховано, %: N – 7.31, S – 11.16. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.84-3.88 м (8H,  $CH_2CO$ ,  $2^*CH_3O$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.07-7.13 м (2H, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.24-7.30 м (2H, аром, Ar- $NH$ -Ar), 7.34-7.36 м (2H, аром), 7.52 д (2H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.97 с (1H, -CH=), 11.68 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(3,5-диметоксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2f**). Вихід 77 %. Т.пл. 248–249 °С. Знайдено, %: N – 7.48, S – 11.41.  $C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_4S_2$ . Вираховано, %: N – 7.31, S – 11.16. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.82 с (6H,  $2^*CH_3O$ ), 3.87 с (2H,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.7$  Гц, аром), 6.70 с (1H, аром), 6.82-6.83 м (2H, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.7$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.30 с (1H, Ar- $NH$ -Ar), 7.35 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.53 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.88 с (1H, -CH=), 11.70 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(4-метоксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2g**). Вихід 72 %. Т.пл. 253–254 °С. Знайдено, %: N – 7.98, S – 12.03.  $C_{25}H_{19}Cl_2N_3O_3S_2$ . Вираховано, %: N – 7.72, S – 11.78. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.83-3.92 м (5H,  $CH_2CO$ ,  $CH_3O$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.14-7.21 м (3H, аром), 7.32 с (1H, Ar- $NH$ -Ar), 7.52 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.67 д (2H,  $J = 8.5$  Гц, аром), 7.90 с (1H, -CH=), 11.67 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(4-діетиламінобензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**2h**). Вихід 74 %. Т.пл. 237–238 °С.

Знайдено, %: N – 9.79, S – 11.19.  $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_2S_2$ . Вирахувано, %: N – 9.57, S – 10.95. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.14 т (6H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ), 3.46 кв (4H,  $J = 7.0$  Гц,  $N(CH_2CH_3)_2$ ), 3.85 с (2H,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 6.84 д (2H,  $J = 8.7$  Гц, аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.7$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 7.35-7.37 м (2H, аром, Ar-NH-Ar), 7.49-7.54 м (5H, аром, -CH=), 11.58 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(4-карбметоксibenзиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (2i). Вихід 78 %. Т.пл. 270–271 °С. Знайдено, %: N – 7.58, S – 11.41.  $C_{26}H_{19}Cl_2N_3O_4S_2$ . Вирахувано, %: N – 7.34, S – 11.20. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.84-3.92 м (5H,  $CH_2CO$ ,  $COOCH_3$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.7$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.32-7.36 м (2H, аром, Ar-NH-Ar), 7.52 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.82 д (2H,  $J = 8.3$  Гц, аром), 7.99 с (1H, -CH=), 8.10 д (2H,  $J = 8.2$  Гц, аром), 11.74 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(4-хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (2j). Вихід 77 %. Т.пл. 264–265 °С. Знайдено, %: N – 7.89, S – 11.92.  $C_{24}H_{16}Cl_2N_3O_2S_2$ . Вирахувано, %: N – 7.66, S – 11.68. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.85 д (1H,  $J = 14.9$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.89 д (1H,  $J = 14.9$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.30 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.34 д (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.52 д (2H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 7.64 д (2H,  $J = 8.3$  Гц, аром), 7.72 д (2H,  $J = 8.3$  Гц, аром), 7.95 с (1H, -CH=), 11.71 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(4-флюоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (2k). Вихід 73 %. Т.пл. 268–269 °С. Знайдено, %: N – 8.11, S – 12.29.  $C_{24}H_{16}Cl_2FN_3O_2S_2$ . Вирахувано, %: N – 7.89, S – 12.04. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.86 д (1H,  $J = 14.9$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.90 д (1H,  $J = 14.9$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.2$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.30 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.35 д (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.43 т (2H,  $J = 8.8$  Гц, аром), 7.52 д (2H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.78 дд (2H,  $J_1 = 3.3$  Гц,  $J_2 = 5.5$  Гц, аром), 7.97с (1H, -CH=), 11.70 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(4-бромобензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (2l). Вихід 79 %. Т.пл. 278–279 °С. Знайдено, %: N – 7.34, S – 11.06.  $C_{24}H_{16}BrCl_2N_3O_2S_2$ . Вирахувано, %: N – 7.08, S – 10.81. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.86 д (1H,  $J = 14.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.90 д (1H,  $J = 14.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.30 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.35 д (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.52 д (2H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.63 д (2H,  $J = 8.4$  Гц, аром), 7.78 д (2H,  $J = 8.4$  Гц, аром), 7.93 с (1H, -CH=), 11.71 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(5-хлоро-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-

тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (3a). Вихід 79 %. Т.пл. 334–335 °С. Знайдено, %: N – 9.73, S – 11.09.  $C_{25}H_{15}Cl_3N_4O_3S_2$ . Вирахувано, %: N – 9.50, S – 10.87. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.88 д (1H,  $J = 14.6$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.92 д (1H,  $J = 14.6$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.32 д (1H,  $J = 8.2$  Гц, аром), 6.93 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 6.99 д (1H,  $J = 8.3$  Гц, ізатин), 7.10 т (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 7.18 т (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.34-7.36 м (2H, аром, Ar-NH-Ar), 7.49-7.53 м (3H, аром, ізатин), 8.74 с (1H, ізатин), 11.44 шс (1H, NH, ізатин), CONH (дейтерообмін).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(5-бромомо-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (3b). Вихід 81 %. Т.пл. 337–338 °С. Знайдено, %: N – 9.04, S – 10.32.  $C_{25}H_{15}BrCl_2N_4O_3S_2$ . Вирахувано, %: N – 8.83, S – 10.11. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.90 д (1H,  $J = 14.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.94 д (1H,  $J = 14.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.32 д (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 6.92-6.96 м (2H, аром, ізатин), 7.10 т (1H,  $J = 8.2$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.24 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.35 д (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.52 д (2H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 7.62 д (1H,  $J = 8.4$  Гц, ізатин), 8.88 с (1H, ізатин), 11.46 с (1H, NH, ізатин), 11.79 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(5,7-дибромомо-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (3c). Вихід 82 %. Т.пл. 340–341 °С. Знайдено, %: N – 8.11, S – 9.22.  $C_{25}H_{14}Br_2Cl_2N_4O_3S_2$ . Вирахувано, %: N – 7.86, S – 8.99. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.90 д (1H,  $J = 14.7$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.94 д (1H,  $J = 14.7$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.32 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 6.94 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.10 т (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 7.23 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.35 д (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.52 д (2H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 7.92 с (1H, ізатин), 8.89 с (1H, ізатин), 11.78-11.81 м (2H, NH, ізатин, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (3d). Вихід 79 %. Т.пл. 325–326 °С. Знайдено, %: N – 10.08, S – 11.49.  $C_{26}H_{18}Cl_2N_4O_3S_2$ . Вирахувано, %: N – 9.84, S – 11.26. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.24 с (3H, N- $CH_3$ , ізатин), 3.88 д (1H,  $J = 14.5$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.94 д (1H,  $J = 14.5$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.32 д (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 6.94 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.08-7.20 м (4H, аром, ізатин), 7.30 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.36 д (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.51-7.55 м (3H, аром, ізатин), 8.73 д (1H,  $J = 7.67$  Гц, ізатин), 11.72 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(1-карбоксиметил-2-оксо-1,2-дигідроіндол-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (3e). Вихід 82 %. Т.пл. 321–322 °С. Знайдено, %: N – 9.37, S – 10.62.  $C_{27}H_{18}Cl_2N_4O_5S_2$ . Вирахувано, %: N – 9.13, S – 10.45. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.89 д (1H,  $J = 14.9$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.93 д (1H,  $J = 14.9$  Гц,  $CH_2CO$ ), 4.60 с (2H,  $NCH_2$ ), 6.32 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 6.95 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.10 т (1H,  $J = 7.3$  Гц, аром), 7.15-7.21 м (3H, аром, ізатин), 7.29 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.35 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.50-7.53 м (3H, аром, ізатин), 8.78 д (1H,

$J = 7.6$  Гц, ізатин), 11.82 шс (1H, CONH), COOH (дей-теробмін).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(3-феніл-2-пропен-1-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**4a**). Вихід 69 %. Т.пл. 243–244 °С. Знайдено, %: N – 8.03, S – 12.04.  $C_{26}H_{19}Cl_2N_3O_2S_2$ . Ви-раховано, %: N – 7.77, S – 11.86. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.84 д (1H,  $J = 15.6$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.88 д (1H,  $J = 15.6$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.17-7.21 м (2H, аром), 7.33-7.35 м (2H, аром, Ar-NH-Ar), 7.43-7.46 м (3H, аром), 7.50-7.54 м (3H, аром), 7.66 д (1H,  $J = 11.5$  Гц, -CH=), 7.74 д (2H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 11.65 шс (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(2-метил-3-феніл-2-пропен-1-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**4b**). Вихід 68 %. Т. пл. 227–228 °С. Знайдено, %: N – 7.83, S – 11.79.  $C_{26}H_{19}Cl_2N_3O_2S_2$ . Вирахувано, %: N - 7.58, S - 11.56. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.24 с (3H,  $CH_3$ ), 3.87 с (2H,  $CH_2CO$ ), 6.31 д (1H,  $J = 7.7$  Гц, аром), 6.92 т (1H,  $J = 7.0$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.9$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.32-7.36 м (2H, аром, Ar-NH-Ar), 7.41-7.54 м (8H, аром), 7.66 с (1H, -CH=), 11.65 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-(2-бromo-3-феніл-2-пропен-1-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**4c**). Вихід 71 %. Т. пл. 234–235 °С. Знайдено, %: N – 7.03, S – 10.58.  $C_{26}H_{18}BrCl_2N_3O_2S_2$ . Вирахувано, %: N – 6.78, S – 10.35. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.85 д (1H,  $J = 15.1$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.89 д (1H,  $J = 15.1$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 7.9$  Гц,

аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.10 т (1H,  $J = 7.8$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.2$  Гц, аром), 7.30 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.34 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, аром), 7.49-7.54 м (5H, аром), 7.85-7.87 м (2H, аром), 7.90 с (1H, -CH=), 8.21 с (1H, -CH=), 11.67 с (1H, CONH).

2-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)феніл]-N-[5-(Z)-[2-хлоро-3-(4-нітрофеніл)-2-пропен-1-іліден]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід (**4d**). Вихід 74 %. Т. пл. 257–258 °С. Знайдено, %: N – 9.28, S – 10.55.  $C_{26}H_{17}Cl_3N_4O_4S_2$ . Вирахувано, %: N – 9.04, S – 10.34. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3.85 д (1H,  $J = 14.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 3.89 д (1H,  $J = 14.8$  Гц,  $CH_2CO$ ), 6.30 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, аром), 6.91 т (1H,  $J = 7.4$  Гц, аром), 7.09 т (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.19 т (1H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.30 с (1H, Ar-NH-Ar), 7.34 д (1H,  $J = 7.6$  Гц, аром), 7.52 д (2H,  $J = 8.1$  Гц, аром), 7.83 с (1H, -CH=), 8.04-8.06 м (3H, -CH=, аром), 8.33 д (2H,  $J = 8.8$  Гц, аром), 11.71 шс (1H, CONH).

**Висновки.** 1. Циклізацією гідразиду 2-(2,6-дихло-рофеніламіно)фенілацетатної кислоти з тиокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою в спиртовому середовищі синтезовано похідне 2-тіоксо-4-тіазолідинону, для якого здійснено подальшу хімічну модифікацію за реакцією Кньовенагеля з різноманітними ароматич-ними альдегідами, похідними ізатину та цинамового альдегіду з утворенням серій відповідних 5-іліденпо-хідних.

2. За результатами дослідження протизапальної активності синтезованих похідних ідентифіковано три високоактивні «сполуки-хіти», які з показниками пригнічення запальної реакції в межах 42,4-45,3 % були співмірними з дією еталонного нестероїдного протизапального засобу «Диклофенак натрію».

## СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ РОДАНИНА С 2-(2,6-ДИХЛОРОФЕНИЛАМИНО)-ФЕНИЛАЦЕТАМИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ В МОЛЕКУЛАХ

Ю. Л. Шепета<sup>1</sup>, М. И. Лелюх<sup>2</sup>, Б. С. Зименковский<sup>2</sup>, И. О. Нектегаев<sup>2</sup>, Р. Б. Лесык<sup>2</sup>

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова<sup>1</sup>

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого<sup>2</sup>

shepeta.yulia@gmail.com, dr\_r\_lesyk@org.lviv.net

**Цель работы.** На основе реакций гетероциклизации и Кнёвенагеля осуществить синтез новых 5-илиденроданинов с фрагментом диклофенака в положение 3 для скрининга противовоспалительной активности.

**Материалы и методы.** Органический синтез, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, фармакологический скрининг, SAR-анализ.

**Результаты и обсуждение.** Взаимодействием гидразида 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти с тиокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою в среде этанола синтезировано производное роданина с фрагментом противовоспалительного средства «Диклофенак» в положении 3. Учитывая наличие активной метиленовой группы в положении 5, осуществлено дальнейшую модификацию полученного роданина в условиях реакции Кнёвенагеля с разными ароматическими альдегидами, производными ізатина и коричного альдегида с образованием серий 5-ариліден-, 5-ізатиниліден- и 5-(3-фенілпропен)илиденпроизводных для исследования антиэкссудативного действия. Строение синтезированных соединений подтверждено элементарным анализом и спектроскопией ПМР.

**Выводы.** Результаты исследования противовоспалительной активности синтезированных соединений позволили идентифицировать три высокоактивные производные, по показателю подавления воспалительной реакции (42,4-45,3 %) соответствующие эталонному нестероидному противовоспалительному средству «Диклофенак натрия».



**Ключевые слова:** синтез; 2-тиоксо-4-тиазолидинон; диклофенак; реакція гетероциклізації; конденсація Кнёвенегеля; спектральні характеристики; протизапальна активність.

## **SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY EVALUATION OF RHODANINE DERIVATIVES WITH 2-(2,6-DICHLOROPHENYLAMINO)-PHENYLACETAMIDE FRAGMENT IN MOLECULES**

**Yu. L. Shepeta<sup>1</sup>, M. I. Lelyukh<sup>2</sup>, B. S. Zimenkovsky<sup>2</sup>, I. O. Nektegayev<sup>2</sup>, R. B. Lesyk<sup>2</sup>**

*M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University<sup>1</sup>*

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University<sup>2</sup>*

*shepeta.yulia@gmail.com, dr\_r\_lesyk@org.lviv.net*

**The aim of the work.** Synthesize the new 5-ylidenerhodanine derivatives with diclofenac fragment in position 3 based on the heterocyclization reaction and Knoevenagel condensation for screening their anti-inflammatory activity.

**Materials and Methods.** Organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening, SAR-analysis.

**Results and Discussion.** The interaction of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid hydrazide and thiocarbonyl-bis-thioglycolic acid in ethanol medium resulted in rhodanine derivative with fragment of anti-inflammatory drug «Diclofenac» in position 3. Considering the presence of an active methylene group in position 5 the further chemical modification of synthesized rhodanine was performed via Knoevenagel condensation with various aromatic aldehydes, isatin or cinnamic aldehyde derivatives have yielded a series of 5-arylidene- and 5-isatin(3-phenylpropene)ylidene derivatives for pharmacological screening on antiexudative action. The structure of obtained compounds was confirmed by NMR spectroscopy and elemental analysis.

**Conclusions.** The results of anti-inflammatory activity investigation of synthesized compounds allowed us to identify three highly active derivatives which was appropriate to the reference nonsteroidal inflammatory drug «Diclofenac Sodium» by indicator of inhibition of inflammatory reaction (42.4-45.3%).

**Key words:** synthesis; 2-thioxo-4-thiazolidinone; diclofenac; heterocyclization reaction; Knoevenagel condensation; spectral data; anti-inflammatory activity.

### **Список літератури**

1. Synthetic and antibacterial studies of rhodanine derivatives with indol-2,3-diones / R.T. Pardasani, P. Pardasani, D. Sherry [et al.] // *Indian J. Chem. Sect. B.* – 2001. – Vol. 40. – P. 1275–1278.
2. Identification of inhibitors for UDP-galactopyranose mutase / M. Soltero-Higgin, E. E. Carlson, J. H. Phillips [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126 (34). – P. 10532–10533.
3. Carlson E. E. Chemical probes of UDP-galactopyranose mutase / E. E. Carlson, J. F. May, L. L. Kiessling // *Chem. Biol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 825–837.
4. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB / C. J. Andres, J. J. Bronson, S. V. D'Andrea [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10. – P. 715–717.
5. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase / M. M. Sim, S. B. Ng, A. D. Buss [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12. – P. 697–699.
6. Identification of active-site inhibitors of MurG using a generalizable, high-throughput glycosyltransferase screen / J. S. Helm, Y. Hu, L. Chen [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 11168–11169.
7. Identification of selective inhibitors for the glycosyltransferase MurG via high-throughput screening / Y. Hu, J. S. Helm, L. Chen [et al.] // *Chem. Biol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 703–711.
8. Rhodanine-3-acetic acid derivatives as inhibitors of fungal protein mannosyl transferase 1 (PMT1) / M. G. Orchard, J. C. Neuss, C. M. S. Galley [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 3975–3978.
9. SAR and mode of action of novel non-nucleoside inhibitors of hepatitis C NS5b RNA polymerase / J. P. Powers, D. E. Piper, Y. Li [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 1034–1046.
10. Arylalkylidene rhodanine with bulky and hydrophobic functional group as selective HCV NS3 protease inhibitor / W. T. Sing, C. L. Lee, S. L. Yeo [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11. – P. 91–94.
11. Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione derivatives as inhibitors of translation initiation / H. Chen, Y.-H. Fan, A. Natarajan [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 5401–5405.
12. Bessette D. C. PRL PTPs: Mediators and markers of cancer progression / D. C. Bessette, D. Qui, C. J. Pallen // *Cancer Metastasis Rev.* – 2008. – Vol. 27. – P. 231–252.
13. Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4 / M. W. Irvine, G. L. Patrick, J. Kewney [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 2032–2037.
14. Discovery of a rhodanine class of compounds as inhibitors of Plasmodium falciparum enoyl-acyl carrier protein reductase / G. Kumar, P. Parasuraman, S. K. Sharma [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2665–2675.
15. Structure-activity relationships and molecular model-

ling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors / R. Maccari, R. Ottanà, C. Curinga [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, Iss. 8. – P. 2809–2823.

16. Rhodanine derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists / Q. Liu, Y.-Y. Zhang, H.-L. Lu [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2007. – Vol. 12. – P. 033–2039.

17. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / О. В. Стефанов. – Київ, 2001. – 527 с.

18. Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory,

analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives / S. V. Bhandari, K. G. Bothara, M. K. Raut [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1822–1831.

19. Попов-Пергал К. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // *ЖОрХ.* – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112–2116.

20. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.

## References

1. Pardasani RT, Pardasani P, Sherry D, Chaturvedi V. Synthetic and antibacterial studies of rhodanine derivatives with indol-2,3-diones. *Indian J Chem., Sect B.* 2001;40: 1275-8.
2. Soltero-Higgin M, Carlson EE, Phillips JH, Kiessling LL. Identification of inhibitors for UDP-galactopyranose mutase. *J. Am Chem Soc.* 2004;126(34): 10532-3.
3. Carlson EE, May JF, Kiessling LL. Chemical probes of UDP-galactopyranose mutase. *Chem. Biol.* 2006;13: 825-37.
4. Andres CJ, Bronson JJ, D'Andrea SV, Deshpande MS, Falk PJ, Grant-Young KA, et al. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10: 715-7. Available from: [Accepted January 27, 2000].
5. Sim MM, Ng SB, Buss AD, Crasta SC, Goh KL, Lee SK. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2002;12: 697-9.
6. Helm JS, Hu Y, Chen L, Gross B, Walker S. Identification of active-site inhibitors of MurG using a generalizable, high-throughput glycosyltransferase screen. *J Am Chem Soc.* 2003; 125: 11168-9.
7. Hu Y, Helm JS, Chen L, Ginsberg C, Gross B, Kraybill B, et al. Identification of selective inhibitors for the glycosyltransferase MurG via high-throughput screening. *Chem Biol.* 2004;11: 703-11. Available from: [Accepted February 24, 2004].
8. Orchard MG, Neuss JC, Galley CMS, Carr A, Porter DW, Smith P et al. Rhodanine-3-acetic acid derivatives as inhibitors of fungal protein mannosyl transferase 1 (PMT1). *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14: 3975-8. Available from: [Accepted May 21, 2004].
9. Powers JP, Piper DE, Li Y, Mayorga V, Anzola J, Chen JM, et al. SAR and mode of action of novel non-nucleoside inhibitors of hepatitis C NS5b RNA polymerase. *J Med Chem.* 2006;49: 1034-46. Available from: [Accepted January 14, 2006].
10. Sing WT, Lee CL, Yeo SL, Lim SP, Sim MM. Arylalkylidene rhodanine with bulky and hydrophobic functional group as selective HCV NS3 protease inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2001;11: 91-4.
11. Chen H, Fan Y-H, Natarajan A, Guo Y, Iyasere J, Harbinski F, et al. Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione derivatives as inhibitors of translation initiation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14: 5401-5. Available from: [Accepted August 5, 2004].
12. Bessette DC, Qui D, Pallen CJ. PRL PTPs: Mediators and markers of cancer progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2008;27: 231-52.
13. Irvine MW, Patrick GL, Kewney J, Hastings SF, MacKenzie SJ. Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18: 2032-7.
14. Kumar G, Parasuraman P, Sharma SK, Banerjee T, Karmodiya K, Suroliya N, et al. Discovery of a rhodanine class of compounds as inhibitors of Plasmodium falciparum enoyl-acyl carrier protein reductase. *J Med Chem.* 2007;50: 2665-75. Available from: [Accepted May 4, 2007].
15. Maccari R, Ottanà R, Curinga C, Vigorita MG, Rakowitz D, Steindl T, et al. Structure-activity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors *Bioorg Med Chem.* 2005;13(8): 2809-23.
16. Liu Q, Zhang Y-Y, Lu H-L, Li Q-Y, Zhou C-H, Wang M-W. Rhodanine derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists. *Acta Pharmacol Sin.* 2007;12: 2033-9.
17. Stefanov AV. Preclinical studies of drugs. Guidelines [Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації]. Київ: Avitsenna; 2001. 527 p. Ukrainian.
18. Bhandari SV, Bothara KG, Raut MK, Patil AA, Sarkate AP, Mokale VJ. Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2008;16: 1822-31.
19. Popov-Perhal K, Chekovych J, Perhal M. [Condensation of 2,4-tetrahydro-1,3-thiazole with aromatic aldehydes]. *Zhurnal organicheskoy khimii.* 1994;61(9): 2112-16. Russian.
20. Gatsura VV. Methods primary pharmacological studies of biologically active substances [Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ]. Moscow: Meditsina; 1974. 142p. Russian.

Отримано 26.12.2017