

Т. І. Чабан<sup>1</sup>, Ю. Е. Матійчук<sup>1</sup>, В. В. Огурцов<sup>1</sup>, І. Г. Чабан<sup>1</sup>, В. С. Матійчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: chabantaras@ukr.net

<sup>2</sup> Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна

## Синтез та антиоксидантні властивості нових тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів

**Мета.** Розширення синтетичного потенціалу тіазоло[4,5-*b*]піридинів, дослідження реакційної здатності та проведення фармакологічного скринінгу на антиоксидантну активність нових синтезованих сполук.

**Результати та обговорення.** У результаті взаємодії 3-арил-4-імінотіазолідин-2-онів з ацетооцетовим естером отримано ряд нових 3-арил-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів. Одержаний на даній стадії 3-феніл-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он модифіковано за положенням 5 у реакції ацилювання. Для усіх синтезованих сполук проведено первинний фармакологічний скринінг антиоксидантної активності; отримані результати демонструють потенціал пошуку антиоксидантних агентів серед тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

**Експериментальна частина.** За допомогою реакцій [3+3]-циклоконденсації та ацилювання отримано 12 нових тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів. Структуру усіх синтезованих сполук підтверджено методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та даними елементного аналізу. Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro* шляхом визначення зменшення концентрації вільного радикалу 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу.

**Висновки.** Синтезовано 12 нових тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів, досліджено їх антиоксидантні властивості та показано перспективність пошуку нових антиоксидантів у ряду тіазоло[4,5-*b*]піридинів.

**Ключові слова:** органічний синтез; тіазоло[4,5-*b*]піридини; антиоксидантна активність

T. I. Chaban<sup>1</sup>, Yu. E. Matiychuk<sup>1</sup>, V. V. Ogurtsov<sup>1</sup>, I. G. Chaban<sup>1</sup>, V. S. Matiychuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> Ivan Franko Lviv National University, Ukraine

### Synthesis and antioxidant properties of novel thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones

**Aim.** To expand the synthetic potential of thiazolo[4,5-*b*]pyridines, study the reactivity and perform the pharmacological screening of the antioxidant activity of the novel compounds synthesized.

**Results and discussion.** A series of novel 3-aryl-5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones were obtained as a result of the interaction of 3-aryl-4-iminothiazolidine-2-ones with ethyl acetoacetate. At this stage the resulting 3-phenyl-5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-one was modified in position 5 in the acylation reaction. For all compounds synthesized the primary pharmacological screening of the antioxidant activity was performed; the results showed the potential for the search of antioxidant agents among thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones.

**Experimental part.** By the reactions of [3+3]-cyclocondensation and acylation 12 novel thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones were obtained. The structure of all compounds synthesized was confirmed by the method of <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy and the data of elemental analysis. The antioxidant activity of the compounds synthesized was investigated *in vitro* by the method of scavenging effect on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical.

**Conclusions.** 12 novel thiazolo[4,5-*b*]pyridines have been synthesized, their antioxidant properties have been investigated, and prospectivity for the search of novel antioxidant agents among thiazolo[4,5-*b*]pyridines has been shown.

**Key words:** organic synthesis; thiazolo[4,5-*b*]pyridines; antioxidant activity

T. I. Чабан<sup>1</sup>, Ю. Е. Матійчук<sup>1</sup>, В. В. Огурцов<sup>1</sup>, І. Г. Чабан<sup>1</sup>, В. С. Матійчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

<sup>2</sup> Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина

### Синтез и антиоксидантные свойства новых тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов

**Цель.** Расширение синтетического потенциала тиазоло[4,5-*b*]пиридинов, исследование реакционной способности и проведение фармакологического скрининга на антиоксидантную активность новых синтезированных соединений.

**Результаты и обсуждение.** В результате взаимодействия 3-арил-4-иминотиазолидин-2-онов с ацетооцетовым эфиром получен ряд новых 3-арил-5-гидрокси-7-метил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов. Полученный на данной стадии 3-фенил-5-гидрокси-7-метил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-он модифицирован по положению 5 в реакции ацилирования. Для всех синтезированных соединений проведен первичный фармакологический скрининг антиоксидантной активности; полученные результаты демонстрируют потенциал поиска антиоксидантных агентов среди тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

**Экспериментальная часть.** С помощью реакций [3+3]-циклоконденсации и ацилирования получены 12 новых тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов. Структура всех синтезированных соединений подтверждена методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и данными элементного анализа. Антиоксидантную активность синтезированных соединений исследовали *in vitro* путем определения уменьшения концентрации свободного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила.

**Выводы.** Синтезированы 12 новых тиазоло[4,5-*b*]пиридинов, изучена их антиоксидантная активность и показана перспективность поиска новых антиоксидантов в ряду тиазоло[4,5-*b*]пиридинов.

**Ключевые слова:** органический синтез; тиазоло[4,5-*b*]пиридины; антиоксидантная активность

Пошук нових лікарських засобів є одним із найважливіших напрямків розвитку органічної, біоорганічної, медичної та фармацевтичної хімії. Конденсовані гетероциклічні системи, для яких 4-тіазолідони є синтетичними прекурсорами, належать до перспективних щодо пошуку біологічно активних речовин [1]. Тіазолопіридини залишаються маловивченими представниками в цьому класі органічних сполук [2]. Вони проявляють антиоксидантну [3], антимікробну [4], гербіцидну [5], протизапальну [6], протигрибкову [7] та проти-пухлинну [8] активність, є агоністами  $H_3$ -гістамінових рецепторів [9] та антагоністами метаболічних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [10]. Враховуючи зазначене, синтез нових тіазолопіридинів та проведення фармакологічного скринінгу синтезованих сполук є цікавим і актуальним напрямом.

Запропонований нами раніше новий підхід до синтезу тіазоло[4,5-*b*]піридинів, що ґрунтується на здатності 4-імінотіазолідин-2-ону вступати в реакцію [3+3]-циклоконденсації з діелектрофільними реагентами [11, 12], було апробовано з метою синтезу нових *N*-арилзаміщених тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів. Отримані нами раніше 3-арил-4-імінотіазолідин-2-они [13] за рахунок своїх *N,C*-бінуклеофільних властивостей здатні циклізуватися з ацетооцтовим ефіром з утворенням відпо-

відних 3-арил-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів (**1–6**) (схема 1). Зазначене перетворення відбувається у середовищі метанолу в присутності натрій метилату і дозволяє ввести в положення  $N^3$  базового скафолду арильні залишки. Проведені експерименти показали, що оптимальним є отримання сполук **1–6** при постійному перемішуванні реакційної суміші впродовж 5 діб за температури 20–25 °С.

З метою розширення ряду тіазоло[4,5-*b*]піридинів проведено модифікацію 3-феніл-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**1**) за положенням 5. Синтетичний потенціал гідроксигрупи сполуки **1** досліджено на прикладі взаємодії з серією хлорангідридів карбонових кислот у реакції ацилювання. Встановлено, що оптимальними умовами для одержання відповідних ацильованих похідних 3-феніл-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**7–12**) є проведення реакції у середовищі діоксану при взаємодії з аліфатичними хлорангідридами та піридином у випадку взаємодії з ароматичними хлорангідридами (схема 1).

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин були використані методи кількісного елементного аналізу та  $^1H$  ЯМР-спектроскопії. Метильна група піридинового циклу усіх синтезованих сполук представлена синг-

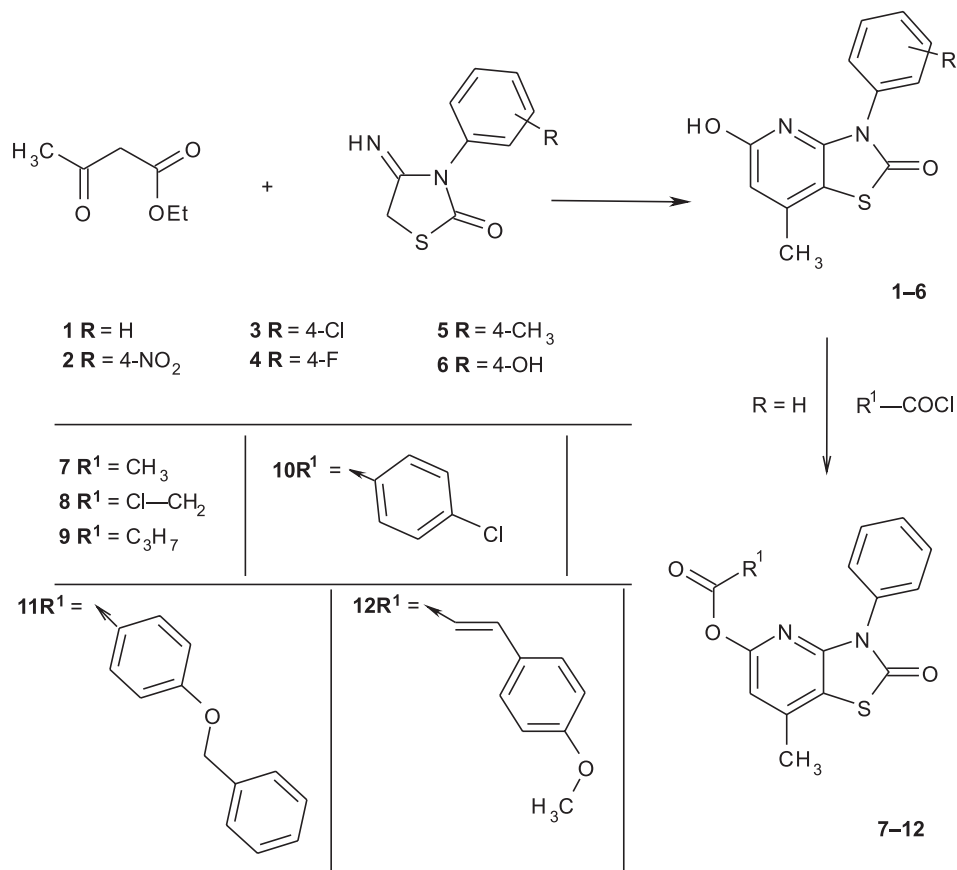


Схема 1

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу сполук 1–12

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
			C	H	N		C	H	N
1	65	244	60,06	3,84	10,73	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	60,45	3,90	10,95
2	56	212	51,16	3,05	13,69	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	51,48	2,99	13,85
3	51	206	52,98	3,14	9,61	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	53,34	3,10	9,57
4	59	223	56,08	3,21	10,07	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> FIN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	56,51	3,28	10,14
5	63	232	62,05	4,12	10,34	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	61,75	4,44	10,29
6	68	208	57,12	3,61	10,25	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	56,92	3,67	10,21
7	76	235	60,18	4,12	9,39	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	59,99	4,03	9,33
8	73	188	53,71	3,28	8,41	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	53,82	3,31	8,37
9	60	172	62,32	5,00	8,60	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	62,18	4,91	8,53
10	63	221	60,66	3,27	6,99	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	60,53	3,30	7,06
11	65	191	70,01	4,25	6,02	C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	69,22	4,30	5,98
12	60	174	66,21	4,40	6,63	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	66,02	4,34	6,69

летом у ділянці 2,30–2,55 м.ч. Характерним для даного класу сполук є сигнал протону положення 6 піридинового циклу при 6,90–7,07 м.ч. Ароматичні радикали у положенні N<sup>3</sup> базового скафолду характеризуються наявністю системи дублетів та триплетів у ділянці 7,19–7,58 м.ч. Сигнал гідроксильної групи для сполук 1–6 спостерігається у вигляді синглету при 8,67–8,71 м.ч. Відсут-

ність цього сигналу одночасно з появою нових сигналів, що відповідають ацильному залишку аліфатичного або ароматичного характеру, підтверджують перебіг реакції ацилювання та отримання сполук 7–12.

Дані елементного аналізу та спектральні характеристики синтезованих сполук наведені в табл. 1–2.

Таблиця 2

Дані <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів сполук 1–12

Сполука	<sup>1</sup> H ЯМР-спектр (δ, м.ч., J, Гц)
1	2,51 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 6,96 (1H, c, Py), 7,28 (2H, т, J = 7,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,45 (3H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8,67 (1H, c, OH)
2	2,55 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7,01 (1H, c, Py), 7,29 (2H, д, J = 8,2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,53 (2H, д, J = 8,2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,71 (1H, c, OH)
3	2,51 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 6,99 (1H, c, Py), 7,19 (2H, д, J = 7,8 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,45 (2H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,68 (1H, c, OH)
4	2,52 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7,03 (1H, c, Py), 7,25 (2H, д, J = 7,7 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,51 (2H, д, J = 8,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,71 (1H, c, OH)
5	2,49 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 2,67 (3H, c, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ), 6,99 (1H, c, Py), 7,23 (2H, д, J = 7,8 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,57 (2H, д, J = 8,3 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,69 (1H, c, OH)
6	2,52 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7,00 (1H, c, Py), 7,30 (2H, д, J = 8,2 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,58 (2H, д, J = 7,9 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,70 (1H, c, OH), 9,83 (1H, c, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH)
7	2,30 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 2,36 (3H, c, CH <sub>3</sub> -CO), 6,92 (1H, c, Py), 7,30 (2H, т, J = 7,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,48 (3H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
8	2,35 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 4,72 (2H, c, CH <sub>2</sub> ), 6,94 (1H, c, Py), 7,28 (2H, т, J = 7,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,46 (3H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
9	1,02 (3H, т, J = 7,3 Гц, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO), 1,66–1,71 (2H, м, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO), 2,35 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 2,62 (2H, т, J = 7,1 Гц, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO), 6,90 (1H, c, Py), 7,31 (2H, т, J = 7,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,47 (3H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
10	2,37 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 7,07 (1H, c, Py), 7,28 (2H, т, J = 7,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,44 (3H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,66 (2H, д, J = 8,5 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,09 (2H, д, J = 8,5 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
11	2,33 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 5,16 (2H, c, J = 7,2 Гц, CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,02 (1H, c, Py), 7,19 (2H, д, J = 8,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,25 (2H, т, J = 7,3 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,39 (3H, д, J = 8,0 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,44 (2H, д, J = 7,2 Гц, CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,49 (3H, д, J = 6,9 Гц, CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8,08 (2H, д, J = 8,3 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
12	2,37 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3,79 (3H, c, O-CH <sub>3</sub> ), 6,24 (1H, c, CH), 6,94 (2H, д, J = 8,7 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,06 (1H, c, Py), 7,30 (2H, т, J = 7,4 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,49 (3H, д, J = 8,1 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,53 (1H, c, CH), 7,65 (2H, д, J = 8,6 Гц, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )

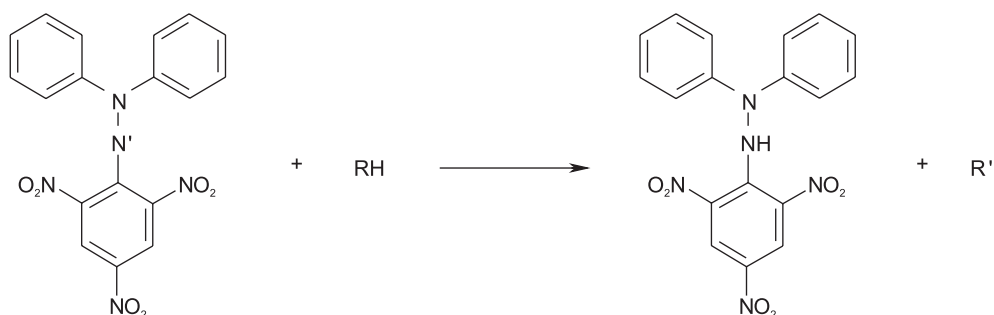


Схема 2

Антиоксидантну активність сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу [14, 15]. З цією метою використано відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил (ДФПГ). Інтенсивно фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання світла за довжини хвилі 540 нм. У присутності антиоксидантів відбувається гасіння вільнорадикального центру ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, що містить досліджувану субстанцію та надлишок радикалу, з оптичною густиною розчину самого радикалу дає змогу визначати радикал-поглинальну активність (РПА) сполук (схема 2, табл. 3). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту.

Як бачимо з даних табл. 3, синтезовані сполуки проявляють різну антиоксидантну активність – від практично повної її відсутності до виразного антиоксидантного ефекту. Зокрема активність сполук **7** та **9** становить 66,5 % та 85,0 %, що за показниками активності наближається або перевищує використовуваний стандарт порівняння аскорбінову кислоту. Ще дві речовини проявили помірний рівень антиоксидантної активності, зокрема для сполуки **4** величина РПА становила 15,5 %, а для сполуки **6** – 21,2 %. Антиоксидантні властивості решти синтезованих сполук є низькими у порівнянні зі стандартом, РПА для них знаходиться в межах 2,7–8,8 %.

### Експериментальна частина

<sup>1</sup>H ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі «Varian Mercury VX-400» (США), робоча частота – 400 МГц, розчинник – дейтерований диметилсульфоксид (ДМСО-d<sub>6</sub>), внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС). Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario L cube (Німеччина), похибка ± 0,3 %.

**Загальна методика синтезу 3-арил-5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-онів (1–6).** Металічний натрій (109 ммоль) розчиняють у безводному метанолі (150 мл), до отриманого розчину додають відповідний 3-арил-4-імінотіазолідин-2-он (50 ммоль) та ацетооцтовий естер (8,5 мл) при 20 °С. Суміш залишають на 5 діб, перемішуючи на магнітній мішалці, потім підкислюють ацетатною кислотою до рН ~ 5 та розбавляють водою 1:5, осад відфільтровують, промивають водою і висушують. Перекристалізують з ацетатної кислоти. Отримані речовини – білі, сірі або жовтуваті кристалічні порошки, добре розчинні у диметилформаміді (ДМФА), ДМСО, розчинах лугів, мало розчинні у бензені, толуені, спиртах, погано розчинні в інших органічних розчинниках і воді.

**Загальна методика одержання продуктів ацилювання 5-гідрокси-7-метил-3-феніл-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону аліфатичними хлорангідридами з утворенням сполук 7–9.** У плоскодонній колбі розчиняють 100 ммоль сполуки **1** в 10 мл

Таблиця 3

Результати дослідження антиоксидантної активності сполук 1–12

Сполука	Оптична густина	РПА, %	Сполука	Оптична густина	РПА, %
<b>Контроль</b>	0,770 ± 0,025	–	<b>7</b>	0,258 ± 0,015	66,5
<b>1</b>	0,671 ± 0,025	12,8	<b>8</b>	0,715 ± 0,025	7,1
<b>2</b>	0,705 ± 0,025	8,4	<b>9</b>	0,116 ± 0,010	85,0
<b>3</b>	0,731 ± 0,030	5,1	<b>10</b>	0,730 ± 0,030	5,2
<b>4</b>	0,651 ± 0,025	15,5	<b>11</b>	0,749 ± 0,030	2,7
<b>5</b>	0,702 ± 0,025	8,8	<b>12</b>	0,743 ± 0,030	3,5
<b>6</b>	0,607 ± 0,020	21,2	<b>Аскорбінова кислота</b>	0,220 ± 0,015	71,5

безводного діоксану. До одержаного розчину додають розчин, що містить 10 ммоль відповідного аліфатичного хлорангідриду та 10 ммоль триетиламіну в 10 мл діоксану. Отриману суміш витримують впродовж 10 хв у сушильній шафі при температурі 100 °С і виливають на воду, осад відфільтровують, промивають водою і висушують. Перекристалізують з ацетатної кислоти. Отримані речовини – білі або жовтуваті кристалічні порошки, розчинні при нагріванні в етанолі, ДМФА та ацетатній кислоті.

**Загальна методика одержання продуктів ацилювання 5-гідрокси-7-метил-3-феніл-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону ароматичними хлорангідридами з утворенням сполук 10–12.** До розчину відповідного ароматичного хлорангідриду (5 ммоль) в піридині (20 мл) додають сполуку 1 (5 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 30 хв. Кристалічний осад, що утворився, відфільтровують при охолодженні, промивають ацетатною кислотою і висушують. Перекристалізують з ацетатної кислоти або етанолу. Отримані сполуки – білі, сірі або кремові кристалічні порошки, погано розчинні у воді і органічних розчинниках, розчинні в ацетатній кислоті, ДМФА і ДМСО.

**Дослідження антиоксидантної активності.** Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20 ммоль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 ммоль/л). Суміш перемішували і залишали на 2 год. Після цього розчин вносили в кювету фотоколориметра і визначали його оптичну гус-

тину ( $\lambda = 540$  нм). РПА сполук обчислювали за формулою:

$$\text{РПА} = \frac{A_{\text{ДФПГ}} - A_s}{A_{\text{ДФПГ}}} \cdot 100 \%,$$

де:  $A_{\text{ДФПГ}}$  – оптична густина розчину вільного радикалу ДФПГ (135 ммоль/л);  $A_s$  – оптична густина розчину ДФПГ із речовиною.

Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА = 71,5 %). Вимірювання проводили тричі з незалежними аліквотами. Відносні відхилення не перебільшували 7 %.

## Висновки

1. На основі реакції [3+3]-циклокоденсації 3-арил-4-імінотіазолідин-2-онів з ацетооцтовим естером одержано ряд нових 3-арил-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

2. Шляхом ацилювання 3-феніл-5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону хлорангідридами карбонових кислот одержані відповідні 5-заміщені тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они.

3. У процесі первинного фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності відібрано 2 високоактивні сполуки з вираженим антиоксидантним ефектом, які за показниками активності наближаються або перевищують аскорбінову кислоту, що дає підстави вважати зазначену конденсовану систему перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних антиоксидантних агентів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

- Smirnova, N. G. Synthesis of condensed thiazoles / N. G. Smirnova, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – Vol. 42, Issue 2. – P. 144–165. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
- Chaban, T. I. Methods of synthesis and properties of thiazolopyridines / T. I. Chaban // Журн. орган. та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, № 1 (49). – С. 8–19. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.811>
- Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, I. G. Chaban et al. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2013. – Vol. 188, Issue 11. – P. 1611–1620. <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.777723>
- Синтез та вивчення антимікробної активності деяких тіазоло[4,5-*b*]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, Й. Д. Комариця // Журн. орган. та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10, № 2 (38). – С. 70–76.
- Hegde, S. G. Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2*H*)-acetic acid derivatives / S. G. Hegde, M. D. Mahoney // J. Agric. Food Chem. – 1993. – Vol. 41. – P. 2131–2134. <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
- Synthesis of some new  $N^3$  substituted 6-phenylazo-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents / T. Chaban, O. Klenina, S. Harkov et al. // Pharmacia. – 2017. – Vol. 64, Issue 4. – P. 16–30.
- Al-Thebeiti, M. S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems / M. S. Al-Thebeiti // Il Farmaco. – 2000. – Vol. 55, Issue 2. – P. 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00130-5)
- Synthesis and evaluation of antitumor activity of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, R. R. Panchuk, O. V. Klenina et al. // Biopolym. Cell. – 2012. – Vol. 28, Issue 5. – P. 389–396. <https://doi.org/10.7124/bc.000075>
- Walczyn'ski, K. Non-imidazole histamine  $H_3$  ligands. Part III. New 4-*n*-propylpiperazines as non-imidazole histamine  $H_3$ -antagonists / K. Walczyn'ski, O. P. Zuiderveld, H. Timmerman // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40, Issue 1. – P. 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.010>
- Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1"-yl)thiazolopyridine as  $H_3$  receptor antagonists / A. U. Rao, A. Palani, X. Chen et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, Issue 21. – P. 6176–6180. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.006>
- Reaction of 4-iminothiazolidin-2-one with acetylacetone / T. I. Chaban, B. S. Zimenkovskii, I. D. Komaritsa, I. G. Chaban // Russ. J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 48, Issue 2. – P. 268–270. <https://doi.org/10.1134/S1070428012020170>
- Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, V. S. Matiychuk et al. // Acta Chim. Slov. – 2019. – Vol. 66, Issue 1. – P. 103–111. <https://doi.org/10.17344/acsi.2018.4570>
- Synthesis of some new 4-iminothiazolidine-2-ones as possible antioxidants agents / T. Chaban, V. Ogurtsov, I. Chaban et al. // Pharmacia. – 2019. – Vol. 66, Issue 1. – P. 27–32. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35131>
- Blois, M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical / M. S. Blois // Nature. – 1958. – Vol. 181. – P. 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
- Molyneux, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / P. Molyneux // J. Sci. Technol. – 2004. – Vol. 26, Issue 2. – P. 211–219.

## References

1. Smirnova, N. G., Zavarzin, I. V., Krayushkin, M. M. (2006). Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42 (2), 144–165. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
2. Chaban, T. (2015). Methods of synthesis and properties of thiazolopyridines. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13 (49), 8–19. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.811>
3. Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Chaban, I. G., Klenina, O. V., Komarytsia, J. D. (2013). Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Novel 5,7-dimethyl-3H-Thiazolo[4,5-*b*]Pyridines. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188 (11), 1611–1620. <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.777723>
4. Chaban, T. I., Ohurtsov, V. V., Chaban, I. H., Komarytsia, Y. D. (2012). *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 10 (38), 70–76.
5. Hegde, S. G., Mahoney, M. D. (1993). Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2H)-acetic acid derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41 (11), 2131–2134. <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
6. Chaban, T., Klenina, O., Harkov, S., Ogurtsov, V., Chaban, I., Nektogayev, I. (2017). Synthesis of some new N<sup>3</sup> substituted 6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents. *Pharmacia*, 64 (4), 16–30.
7. Al-Thebeiti, M. S. (2000). Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems. *Il Farmaco*, 55 (2), 109–118. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00130-5)
8. Chaban, T. I., Panchuk, R. R., Klenina, O. V., Skorokhyd, N. R., Ogurtsov, V. V., Chaban, I. G. (2012). Synthesis and evaluation of antitumor activity of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines. *Biopolymers and Cell*, 28 (5), 389–396. <https://doi.org/10.7124/bc.000075>
9. Walczyński, K., Zuiderveld, O. P., Timmerman, H. (2005). Non-imidazole histamine H<sub>3</sub> ligands. Part III. New 4-*n*-propylpiperazines as non-imidazole histamine H<sub>3</sub> antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40 (1), 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.010>
10. Rao, A. U., Palani, A., Chen, X. Huang, Y., Aslanian, R. G., West R. E. Jr., Williams, S. M., Wu, R.-L., Hwa, J., Sondey, C., Lachowicz, J. (2009). Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H<sub>3</sub> receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (21), 6176–6180. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.09.006>
11. Chaban, T. I., Zimenkovskii, B. S., Komaritsa, I. D., Chaban, I. G. (2012). Reaction of 4-iminothiazolidin-2-one with acetylacetone. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48 (2), 268–272. <https://doi.org/10.1134/S1070428012020170>
12. Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Matyichuk, V. S., Chaban, I. G., Demchuk, I. L., Nektogayev, I. A. (2019). Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3H-thiazolo[4, 5-*b*]pyridines. *Acta Chimica Slovenica*, 66 (1), 103–111. <https://doi.org/10.17344/acsi.2018.4570>
13. Chaban, T., Ogurtsov, V., Chaban, I., Myrko, I., Harkov, S., Lelyukh, M. (2019). Synthesis of some new 4-iminothiazolidine-2-ones as possible anti-oxidants agents. *Pharmacia*, 66 (1), 27–32. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35131>
14. Blois, M. S. (1958). Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181, 1199–1200. <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
15. Molyneux, P. J. (2004). The use of stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Journal of Science and Technology*, 26 (2), 211–219.

Надійшла до редакції 26.07.2019 р.