

УДК 615.012.1:547.789/.793

СИНТЕЗ ТА ПЕРВИННИЙ СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ТІАЗОЛОПІРИДИНІВ

Т. Чабан¹, Ю. Матійчук¹, І. Чабан¹, В. Огурцов¹, І. Голос¹, В. Матійчук²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, 79010 Львів, Україна
e-mail: chabantaras@ukr.net;

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна

З метою отримання нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів на основі реакції алкілювання отримано 12 нових тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів. Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин використано методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. Антиоксидантну активність вимірювали *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу.

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

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.300>

1. Вступ

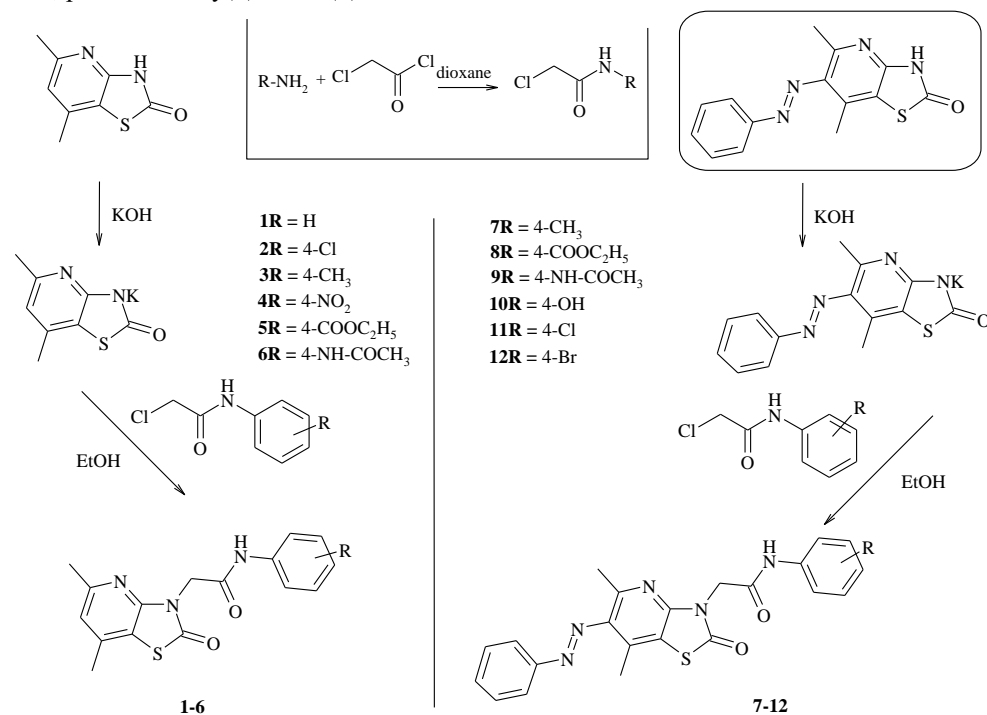
За останні 10–15 років проблема патогенезу різноманітних захворювань збагатилася розкриттям механізму пошкодження клітинних структур [1]. Як відомо, вільні радикали утворюються під час клітинного метаболізму в здоровому організмі, не створюючи небезпеки, коли їх продукування перебуває в нормі. Надмірне ж утворення вільних радикалів може спричинювати пошкодження клітинних структур. З'ясувалося, що так звані активні форми кисню (АФО), які мають неспарений електрон, володіють біологічним ефектом, який залежно від концентрації АФО може бути регуляторним або токсичним [2]. Відповідно, виник інтерес і до сполук, які в звичайних умовах запобігають токсичній дії АФО – антиоксидантам [3]. Фармацевтичний ринок сучасних антиоксидантів зображений як природними сполуками, так і синтетичними препаратами, що характеризуються багатьма побічними ефектами та протипоказаннями або є нестійкими за тривалого зберігання [4]. У цьому аспекті пошук нових ефективних і безпечних антиоксидантних засобів є актуальною проблемою сучасної медичної хімії та фармакології.

Використання тіазолідинового ядра у дизайні нових біологічно активних сполук набуває великої популярності в останні десятиліття [5]. Проте синтез та вивчення біологічної активності конденсованих похідних на їх основі залишаються маловивченими [6]. Похідні тіазолідону анульовано з піридиновим циклом, зокрема тіазолопіридини є об'єктом підвищеної зацікавленості дослідників, оскільки зазначені сполуки виявляють різні види біологічної активності [7].

Серед цього класу сполук ідентифіковано сполуки-лідери з антимікробною [8], антиоксидантною [9], протизапальною [10–12], протитуберкульозною [13], проти-пухлинною [14] та гербіцидною [15] видами активності. Тому, безумовно, синтез нових тiazолопіридинів, а також дослідження їх антиоксидантної активності є цікавим напрямом.

2. Результати та їх обговорення

Вихідні 5,7-диметил-3*H*-tiazоло[4,5-*b*]піридин-2-он та 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-tiazоло[4,5-*b*]піридин-2-он [16] у положенні N³ містять NH-кислотні центри, що з хімічної точки зору робить їх перспективними в синтезі різноманітних 3-заміщених похідних. У працях [17] на основі SAR аналізу показано, що присутність замісників у положенні N³ базового гетероциклу є перспективним напрямом раціонального дизайну нових біологічно активних сполук на основі тiazолопіридинів. Отримані раніше калійні солі зазначених скафолдів демонструють інтерес як проміжні речовини до переходу до N³ заміщених тiazоло[4,5-*b*]піридинів за реакцією алкілювання. Зазначене перетворення відбувається у середовищі етанолу шляхом кип'ятіння вихідних калійних солей і відповідних хлорацетамідів та дає змогу отримати відповідні сполуки **1-12** (див. схему). Вплив каталізаторів помітно не відображається на реакції, а виходи продуктів становлять понад 70 %. Одержані сполуки є білими, сірими, жовтими або червоними речовинами, погано розчинними у воді, розчинними у ДМФА і ДМСО та ацетатній кислоті.



Синтез нових тiazоло[4,5-*b*]піридин-2-онів за реакцією алкілювання

Склад і будова сполук **1-12** підтверджені даними елементного аналізу і ЯМР ^1H -спектроскопії. Так, сигнали протонів екзоциклічних метильних груп усіх синтезованих речовин характеризуються наявністю двох синглетів при 2,26–2,49 і 2,42–2,64 м.ч., відповідно, сигнал протона піридинового циклу для сполук **1-6** простежується у вигляді синглету при 7,01–7,03 м.ч. Відсутність сигналу NH-групи, порівняно з базовими скафолдами, а також сигнал метиленової групи сполук **1-12**, що простежується в ділянці 4,77–4,91 м.ч., чітко підтверджують проходження реакції алкілювання. Фенільну групу у положенні C^6 для сполук **7-12** зображено системою дублетів та мультиплетів у відносно широких межах у діапазоні 7,59–7,90 м.ч. Спектральні характеристики синтезованих сполук наведено в експериментальній частині.

З метою пошуку нових біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів синтезовані тіазоло[4,5-*b*]піридини стали об'єктами первинного скринінгу на антиоксидантну активність. Відповідне дослідження проводили *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала [18, 19]. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (ДФПГ). Інтенсивно фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання світла при 517 нм. За наявності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ, унаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з оптичною густиною розчину самого радикала дає змогу визначати антиоксидантну активність (РПА) сполук (див. таблицю). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту.

Значення поглинання й оптична густина досліджуваних сполук

Absorption values and optical density of the tested compounds

Сполука або стандарт	Оптична густина	РПА, %
<i>Контроль</i>	0,770±0,025	–
1	0,719± 0,025	6,7
2	0,742±0,030	3,6
3	0,744±0,030	3,4
4	0,745±0,030	3,3
5	0,722±0,025	6,2
6	0,723±0,025	6,1
7	0,722±0,025	6,2
8	0,765±0,035	0,6
9	0,766±0,035	0,5
10	0,684±0,020	11,2
11	0,749±0,030	2,7
12	0,742±0,030	3,6
<i>Аскорбінова кислота</i>	0,220±0,015	71,5

Як бачимо з таблиці, синтезовані сполуки проявляють помірну антиоксидантну активність.

3. Висновки

1. На основі реакції алкілювання 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону отримано 12 нових N^3 , заміщених тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

2. Під час проведення первинного фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності синтезовані речовини проявили помірну антиоксидантну активність.

4. Матеріали та методика експерименту

Хімічна частина. ЯМР 1H -спектри знято на спектрометрі “Varian Mercury VX-400” (США), робоча частота 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Дані елементного аналізу на вміст відповідають розрахованим ($\pm 0,3\%$).

*Загальна методика синтезу для N^3 заміщених тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів за реакцією алкілювання (I-12).* Еквімолярну кількість 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону чи 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону додавали до розчину, отриманого за нагрівання 0,003 моль КОН у 20 мл етанолу, і кип'ятили протягом 15 хв. До отриманого розчину вводили 0,003 моль відповідного хлорацетаміду і кип'ятили ще 60 хв, простежуючи випадання значної кількості осаду. Отримані суміші фільтрували гарячими. До фільтрату, охолодженого до температури приблизно 50 °С, додавали за перемішування 100 мл води й охолоджували до 12–15 °С. Отримані осадки відфільтровували, промивали водою, висушували і перекристалізовували з ацетатної кислоти.

*2-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-феніл-ацетамід (1).* Вихід 74 %, т. топл. 188 °С. 1H NMR: $\delta = 2,34$ (с, 3H, CH₃), 2,42 (с, 3H, CH₃), 4,80 (с, 2H, N-CH₂), 7,02 (с, 1H, Py), 7,07 (т, 1H, $J = 7,4$ Гц, C₆H₅), 7,32 (т, 2H, $J = 8,2$ Гц, C₆H₅), 7,56 (д, 2H, $J = 7,7$ Гц, C₆H₅), 10,44 (с, 1H, NH). Обчислено, %: C₁₆H₁₅N₃O₂S: C, 61,32; H, 4,82; N, 13,41. Знайдено: C, 61,24; H, 4,77; N, 13,55.

**N*-(4-Хлор-феніл)-2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетамід (2).* Вихід 70 %, т. топл. 172 °С. 1H NMR: $\delta = 2,34$ (с, 3H, CH₃), 2,41 (с, 3H, CH₃), 4,80 (с, 2H, N-CH₂), 7,02 (с, 1H, Py), 7,38 (д, 2H, $J = 8,9$ Гц, C₆H₄), 7,59 (д, 2H, $J = 8,9$ Гц, C₆H₄), 10,59 (с, 1H, NH). Обчислено, %: C₁₆H₁₄ClN₃O₂S: C, 55,25; H, 4,06; N, 12,08. Знайдено: C, 55,28; H, 4,11; N, 12,00.

*2-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-*p*-толіл-ацетамід (3).* Вихід 90 %, т. топл. 202 °С. 1H NMR: $\delta = 2,25$ (с, 3H, C₆H₄-CH₃), 2,34 (с, 3H, CH₃), 2,42 (с, 3H, CH₃), 4,77 (с, 2H, N-CH₂), 7,02 (с, 1H, Py), 7,12 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц, C₆H₄), 7,44 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц, C₆H₄), 10,34 (с, 1H, NH). Обчислено, %: C₁₇H₁₇N₃O₂S: C, 62,37; H, 5,23; N, 12,83. Знайдено: C, 62,20; H, 5,33; N, 12,53.

*2-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-нітро-феніл)-ацетамід (4).* Вихід 69 %, т. топл. 180 °С. 1H NMR: $\delta = 2,34$ (с, 3H, CH₃), 2,41 (с, 3H, CH₃), 4,87 (с, 2H, N-CH₂), 7,03 (с, 1H, Py), 7,81 (д, 2H, $J = 9,3$ Гц, C₆H₄), 8,24 (д, 2H, $J = 9,2$ Гц, C₆H₄), 11,08 (с, 1H, NH). Обчислено, %: C₁₆H₁₄N₄O₄S: C, 53,62; H, 3,94; N, 15,63. Знайдено: C, 53,45; H, 3,69; N, 15,55.

*4-[2-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетиламіно]-бензойної кислоти етиловий естер (5).* Вихід 73 %, т. топл. 212 °С. 1H NMR: $\delta = 1,31$ (т, 3H, $J = 7,1$ Гц, CH₂-CH₃), 2,34 (с, 3H, CH₃), 2,42 (с, 3H, CH₃), 4,26–4,31 (м, 2H, CH₂-CH₃), 4,84 (с, 2H, N-CH₂), 7,02 (с, 1H, Py), 7,70 (д, 2H, $J = 8,7$ Гц, C₆H₄), 7,93 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц, C₆H₄), 10,81 (с, 1H, NH). Обчислено, %: C₁₉H₁₉N₃O₄S: C, 59,21; H, 4,97; N, 10,90. Знайдено: C, 59,33; H, 5,02; N, 10,81.

N-(4-Ацетиламіно-феніл)-2-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетамід (6). Вихід 75 %, т. топл. 187 °С. ^1H NMR: $\delta = 2,02$ (с, 3H, CO- CH_3), 2,33 (с, 3H, CH_3), 2,42 (с, 3H, CH_3), 4,77 (с, 2H, N- CH_2), 7,01 (с, 1H, Py), 7,47 (д, 2H, $J = 9,1$ Гц, C_6H_4), 7,52 (д, 2H, $J = 9,1$ Гц, C_6H_4), 9,90 (с, 1H, NH), 10,37 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: С, 58,36; Н, 4,90; N, 15,12. Знайдено: С, 58,44; Н, 4,84; N, 15,20.

2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-*p*-толіл-ацетамід (7). Вихід 82 %, т. топл. 226 °С. ^1H NMR: $\delta = 2,25$ (с, 3H, C_6H_4 - CH_3), 2,26 (с, 3H, CH_3), 2,62 (с, 3H, CH_3), 4,85 (с, 2H, N- CH_2), 7,13 (д, 2H, $J = 8,3$ Гц, C_6H_4), 7,47 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц, C_6H_4), 7,59–7,62 (м, 3H, C_6H_5), 7,89 (д, 2H, $J = 7,2$ Гц, C_6H_5), 10,38 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: С, 64,02; Н, 4,91; N, 16,23. Знайдено: С, 64,29; Н, 5,00; N, 16,10.

4-[2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетиламіно]-бензойної кислоти етиловий естер (8). Вихід 80 %, т. топл. 196 °С. ^1H NMR: $\delta = 1,31$ (т, 3H, $J = 7,1$ Гц, CH_2 - CH_3), 2,49 (с, 3H, CH_3), 2,62 (с, 3H, CH_3), 4,25–4,32 (м, 2H, CH_2 - CH_3), 4,91 (с, 2H, N- CH_2), 7,59–7,63 (м, 3H, C_6H_5), 7,72 (д, 2H, $J = 8,7$ Гц, C_6H_4), 7,89 (д, 2H, $J = 7,0$ Гц, C_6H_5), 7,93 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц, C_6H_4), 10,86 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: С, 61,34; Н, 4,74; N, 14,31. Знайдено: С, 60,52; Н, 4,77; N, 14,55.

N-(4-Ацетиламіно-феніл)-2-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетамід (9). Вихід 79 %, т. топл. 196 °С. ^1H NMR: $\delta = 2,02$ (с, 3H, CO- CH_3), 2,48 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 4,84 (с, 2H, N- CH_2), 7,50 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц, C_6H_4), 7,60–7,63 (м, 3H, C_6H_5), 7,65 (д, 2H, $J = 9,0$ Гц, C_6H_4), 7,88 (д, 2H, $J = 6,8$ Гц, C_6H_5), 9,91 (с, 1H, NH), 10,43 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: С, 60,75; Н, 4,67; N, 17,71. Знайдено: С, 61,01; Н, 4,59; N, 17,66.

2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-гідроксо-феніл)-ацетамід (10). Вихід 73 %, т. топл. 214 °С. ^1H NMR: $\delta = 2,47$ (с, 3H, CH_3), 2,63(с, 3H, CH_3), 4,85 (с, 2H, N- CH_2), 7,59–7,62 (м, 3H, C_6H_5), 7,79 (д, 2H, $J = 8,9$ Гц, C_6H_4), 7,90 (д, 2H, $J = 7,1$ Гц, C_6H_5), 8,19 (д, 2H, $J = 8,9$ Гц, C_6H_4), 9,88 (с, 1H, OH), 10,70 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: С, 60,69; Н, 4,42; N, 16,16. Знайдено: С, 60,37; Н, 4,49; N, 16,02.

N-(4-Хлор-феніл)-2-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетамід (11). Вихід 78 %, т. топл. 188 °С. ^1H NMR: $\delta = 2,48$ (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 4,87 (с, 2H, N- CH_2), 7,36 (д, 2H, $J = 8,9$ Гц, C_6H_4), 7,60–7,63 (м, 3H, C_6H_5), 7,65 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц, C_6H_4), 7,88 (д, 2H, $J = 7,0$ Гц, C_6H_5), 10,68 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$: С, 58,47; Н, 4,01; N, 15,50. Знайдено: С, 58,44; Н, 3,97; N, 15,61.

N-(4-Бром-феніл)-2-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетамід (12). Вихід 89 %, т. топл. 208 °С. ^1H NMR: $\delta = 2,46$ (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 4,83 (с, 2H, N- CH_2), 7,44 (д, 2H, $J = 8,6$ Гц, C_6H_4), 7,59–7,63 (м, 3H, C_6H_5), 7,70 (д, 2H, $J = 8,5$ Гц, C_6H_4), 7,90 (д, 2H, $J = 7,0$ Гц, C_6H_5), 10,59 (с, 1H, NH). Обчислено, %: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$: С, 53,23; Н, 3,66; N, 14,11. Знайдено: С, 53,55; Н, 3,64; N, 13,96.

Фармакологічна частина (антиоксидантна активність). Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20 $\mu\text{моль/л}$) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150 $\mu\text{моль/л}$). Суміш перемішували і залишали на 2 год. Після цього розчин вводили в кювету фотоколориметра і визначали його оптичну густину ($\lambda = 540$ 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 радикала ДФПГ (135 $\mu\text{моль/л}$); 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 %.

1. *Apel K., Hirt H.* Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction // *Annu. Rev. Plant. Biol.* 2004. Vol. 8. P. 373–399.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141701>
2. *Valko M., Morris H., Cronin M.* Metals, toxicity and oxidative stress // *Current Medicinal Chemistry.* 2005. Vol. 12. P. 1161–1208.
DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
3. *Sies H.* Biochemistry of oxidant defence // *Eur. J. Biochem.* 1993. Vol. 215. P. 213–219. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb18025.x>
4. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский; изд. 16-е, перераб., испр. и доп. Москва: Новая волна, 2016. 1216 с.
5. *Lesyk R. B., Zimenkovsky B. S.* 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry // *Current Organic Chemistry.* 2004. Vol. 8 (16). P. 1547–1579.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
6. *Smirnova N. G., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M.* Synthesis of condensed thiazoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2006. Vol. 42. P. 144–165.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0064-8>
7. *Chaban T. I.* Methods of synthesis and properties of thiazolopyridines // *Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevtichnoyi khimiyi.* 2015. Vol. 13. P. 8–19.
8. *Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Chaban I. G.* et al. Cyntez ta vyvchennya antimikrobnoyi aktyvnosti deyakykh tiazolo[4,5-*b*]pirydyriv // *Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevtichnoyi khimiyi.* 2012. Vol. 10. P. 70–76.
9. *Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Chaban I. G.* et al. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2013. Vol. 188. P. 1611–1620.
DOI: <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.777723>
10. *Chaban T. I., Ogurtsov V. V., Matiychuk V. S.* et al. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3*H*-thiazolo[4, 5-*b*]pyridines // *Acta Chimica Slovenica.* 2019. Vol. 66. P. 103–111. DOI: <https://doi.org/10.17344/acsi.2018.4570>
11. *Chaban T., Matiychuk V., Ogurtsov V.* et al. Synthesis and biological activity of some novel derivatives 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one // *Pharmacia.* 2018. Vol. 65 (4). P. 51–62.
12. *Chaban T. I., Klenina O. V., Zimenkovsky B. S.* et al. Synthesis of novel thiazolo[4,5-*b*]pyridines as potential biologically active substances // *Der Pharma Chemica.* 2016. Vol. 8 (19). P. 534–542.
13. *Chaban T., Klenina O., Drapak I.* et al. Synthesis of some novel thiazolo[4,5-*b*]pyridines and their tuberculostatic activity evaluation // *Chemistry and Chemical Technology.* 2014. Vol. 89. P. 287–292.

14. *Lozynskiy A., Zimenkovskiy B., Radko L. et al.* Synthesis and Cytotoxicity of New Thiazolo[4,5-*b*]Pyridine-2(3H)-One Derivatives Based on α , β -Unsaturated Ketones and α -Ketoacids // *Chem. Pap.* 2018. Vol. 72. P. 669–681.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11696-017-0318-1>
15. *Hegde S. G., Mahoney M. D.* Synthesis and herbicidal activity of 5-(haloalkyl)-substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3(2H)-acetic acid derivatives // *Agricultural and Food Chemistry.* 1993. Vol. 41. P. 2131–2134.
DOI: <https://doi.org/10.1021/jf00035a058>
16. *Chaban T. I., Zimenkovskii B. S., Komaritsa J. D. et al.* Reaction of 4-iminothiazolidin-2-one with acetylacetone // *Russian Journal of Organic Chemistry.* 2012. Vol. 48 (2). P. 268–272. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1070428012020170>
17. *Chaban T., Klenina O., Harkov S. et al.* Synthesis of some new N³ substituted 6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents // *Pharmacia.* 2017. Vol. 64 (4). P. 16–30.
18. *Blois M. S.* Antioxidant determinations by the use of a stable free radical // *Nature.* 1958. Vol. 181. P. 1199–1200. DOI: <https://doi.org/10.1038/1811199a0>
19. *Molyneux P.* The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity // *J. Sci. Technol.* 2004. Vol. 26. P. 211–219.

SYNTHESIS AND PRIMARY SCREENING OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF SOME THIAZOLOPYRIDINES

T. Chaban¹, Yu. Matiychuk¹, V. Ogurtsov¹, I. Chaban^{1*},
I. Golos¹, V. Matiychuk²

¹*Danylo Halatsky Lviv National Medical University,
Pekarska Str., 69, 79010 Lviv, Ukraine
e-mail: chabantaras@ukr.net;*

²*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine*

Development of an effective and safe antioxidant compound are still challenging in the last few decades. Oxidative stress which is largely characterized by reactive oxygen and nitrogen species is implicated in the development of a number of chronic and degenerative diseases such as atherosclerosis, cancer, cirrhosis, diabetes, wound healing and aging. Therefore, scientists in various disciplines have become more interested in naturally-occurring antioxidants as well as in related synthetic derivatives that could provide active components which prevent or reduce the impact of oxidative stress.

In order to study the effect of various molecules substituents on the nature of the thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones antioxidant activity, a series of new compounds were synthesized on the basis of the previously obtained 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one and 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one. The high electrophilicity of 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-one and 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one N³ position makes it possible to use its functionalization as a fairly convenient method of a variety of N³-substituted derivatives obtaining to extend the number of thiazolo[4,5-*b*]pyridines. In particular, the NH center

with a mobile hydrogen atom at position N3 of basic scaffolds enables the synthesis of 3-substituted alkylation reaction derivatives based on it. A number of chloroacetamides were tested as alkylating agents, which allowed to obtain the corresponding thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-N-aryl-acetamides.

The antioxidant activity was determined on basis of free radical scavenging activity of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) free radical. Reducing radical by means of antioxidants, the absorbance decreases. The DPPH radical acts as a scavenger for other odd-electron species which afford para-substitution products at phenyl rings.

The antioxidant activity evaluation results showed that, in general, most of the tested compounds possessed that their free radical scavenging effect was insignificant being. Further structure optimization to improve their activities is currently in progress.

Keywords: organic synthesis, thiazolo[4,5-*b*]pyridines, antioxidant activity.

Стаття надійшла до редколегії 29.10.2019

Прийнята до друку 14.01.2020