

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

**Кафедра органічної та фармацевтичної хімії**

На правах рукопису

**ГРИСЮК ПРИНА ВАЛЕНТИНІВНА**

**АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ВПЕРШЕ СИНТЕЗОВАНИХ  
ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛІДИНУ ТА ПЕРГІДРОПРИМІДИНУ.**

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник

**Голота Сергій Миколайович**

кандидат фарм. наук, доцент

**РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ**

Протокол №

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

Від \_\_\_\_\_ 2024р.

Завідувач кафедри

( \_\_\_\_\_ ) Сливка Наталія Юріївна

## АНОТАЦІЯ

*Грисюк І.В.* Синтез та антиоксидантна активність похідних імідазолідину та пергідропіримідину. — Випускна кваліфікаційна робота ОС «магістр», на правах рукопису. Спеціальність: 226 Фармація, промислова фармація. — Волинський національний університет імені Лесі Українки; Луцьк, 2024.

Магістерська робота присвячена дослідженню антиоксидантної активності вперше синтезованих гетероциклічних сполук, які містять імідазотіазольні та тіазолопіримідинові конденсовані цикли. Дослідження спрямоване на розробку ефективних методів щоб отримати такі структури, які будуть проявляти високу антиоксидантну активність.

Для проведення синтезів в ролі вихідних сполук було використано 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он. Їх взаємодією з 5-заміщеними ізатинами синтезовано 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)заміщені імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они.

Вперше синтезовані 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)заміщені імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они в дослідженнях на біологічну активність показали помірну антиоксидантну дію.

Найвищою антиоксидантною активністю володіє (Е)-2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он, показник інгібування вільних радикалів для якого становить 79.1%.

**Ключові слова:** імідазотіазоли та тіазолопіримідини, конденсовані цикли, біологічна активність, антиоксидантна дія.

## ANNOTATION

Hrysyuk I.V. Synthesis and antioxidant activity of imidazolidine and perhydropyrimidine derivatives. — Graduation qualification work of OS "master", with manuscript rights. Specialty: 226 Pharmacy, industrial pharmacy. — Lesya Ukrainka Volyn National University; Lutsk, 2024.

The master's thesis is devoted to the study of the antioxidant activity of newly synthesized heterocyclic compounds containing imidazothiazole and thiazolopyrimidine condensed rings. The research is aimed at developing effective methods to obtain such structures that will exhibit high antioxidant activity.

For syntheses, 6,7-dihydro-2H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-one and 6,7-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*] were used as starting compounds pyrimidine-3(5*H*)-one. Their interaction with 5-substituted isatins synthesized 2-(2-oxoindolin-3-ylidene) substituted imidazo[2,1-*b*]thiazol-3(2*H*)-ones and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-ones.

2-(2-oxoindolin-3-ylidene) substituted imidazo[2,1-*b*]thiazol-3(2*H*)-ones and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-ones were synthesized for the first time in studies on biological activity showed a moderate antioxidant effect.

The highest antioxidant activity is possessed by (E)-2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidene)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol-3(2*H*)-one, an indicator of free radical inhibition for which is 79.1%.

**Key words:** imidazothiazoles and thiazolopyrimidines, condensed cycles, biological activity, antioxidant effect.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГІДРОВАНИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ ТА ПІРИМІДИНУ (літературний огляд)	
1.1. Способи синтезу тіазолоанельованих імідазолідинів	8
1.2. Способи синтезу тіазиноанельованих імідазолідинів	10
1.3. Методи синтезу поліциклічних анельованих похідних імідазолу	16
1.4. Синтез анельованих піримідинів та пергідропіримідинів	20
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ В ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ІМІДАЗО[2,1- <i>B</i> ]ТІАЗОЛ- 3(2 <i>H</i> )-ОНІВ ТА ТІАЗОЛО[3,2- <i>A</i> ]ПІРИМІДИН-3(5 <i>H</i> )-ОНІВ	
2.1. Анелювання тіазольного ядра	24
2.2. Синтез імідазо[2,1- <i>b</i> ]тіазол-3(2 <i>H</i> )-онів та тіазоло[3,2- <i>a</i> ]- піримідин-3(5 <i>H</i> )-онів	25
2.3. Визначення антиоксидантної активності	30
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1	33
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2	36
ВИСНОВКИ	37
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	38
ДОДАТКИ	42

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ar — арил

Ac — ацетил

$\text{CDCl}_3$  — дейтерований хлороформ

DMSO — диметилсульфоксид

Et — етил

KCCB або J — константа спін-спінової взаємодії

Me — метил

м.ч. — мільйонна частка

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  — спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах  $^1\text{H}$

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  — спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах  $^{13}\text{C}$

$T_{\text{пл}}$  — температура плавлення

t-Bu — терт-бутил

TMS — тетраметилсилан

Ts — тозил

Ph — феніл

$\delta$  — хімічний зсув

EDC *N*-етил-*N'*-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (EDC)

NBS — *N*-бромсукцинамідом

THF — тетрагідрофуран

## ВСТУП

Особливою популярністю у фахівців, які проводять дослідження в області органічної, фармацевтичної та агрохімії користуються конденсовані гетероциклічні системи, на основі яких отримано значну кількість біоперспективних сполук та розроблено комерційно доступні лікарські препарати та засоби захисту рослин. Тенденції останнього часу пов'язані із реалізацією підходів до створення нових гетероциклічних структур. Гетероциклічні сполуки посідають досить важливе місце у фармації, медицині та у житті кожної людини. Вони є основою багатьох фармацевтичних препаратів, дезінфікуючих засобів, мають широке використання у продукуванні агрохімікатів і безпосередньо антиоксидантів.

**Актуальність теми** полягає в тому, що такі гетероцикли мають досить широкий спектр біологічних властивостей [1]. Це дозволяє їм виконувати свою важливу роль у медицині та фармації. Практична значимість даних гетероциклічних сполук обумовлена їх антиоксидантною активністю, а також активними властивостями [2]. Крім того, деякі анелювані похідні імідазолу та піримідину знайшли широке застосування у фармакології через свою антибактеріальну, протигрибкову та противірусну дію [3]. Для багатьох похідних імідазолу наявна висока ймовірність антитуберкульозної активності [4].

Дана робота присвячена синтезу нових гетероциклічних сполук, які є похідними імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону та дослідженню їх антиоксидантної активності.

**Метою роботи** є розробка ефективних методів для одержання гідрованих похідних імідазолу і піримідину та вивчення їх подальшої здатності до проявлення антиоксидантної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні **завдання**:

1. Пошук літературних матеріалів, що стосуються методів синтезу похідних імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону.
2. Синтез сполук.
3. Виділення та очистка речовин.
4. Скринінг їх антиоксидантної активності.

**Об'єкт дослідження:** вперше синтезовані гетероциклічні сполуки з імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-оновим та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-оновим біциклом.

**Предмет дослідження:** реакція циклоконденсації,  $^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз.

**Практичне значення одержаних результатів:** полягає в тому, що ці сполуки є речовинами з певною антиоксидантною активністю, що представляє інтерес для їх використання в практичній медицині, зокрема для отримання лікарських препаратів.

**Структура роботи:** наукова робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатку та містить 46 сторінок.

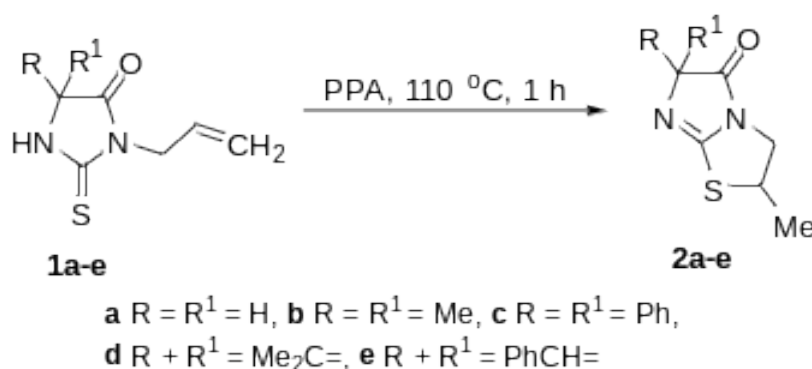
# РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГІДРОВАНИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ ТА ПРИДИНУ (літературний огляд)

## 1.1. Способи синтезу тіазолоанельованих імідазолідинів

В ряду п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних систем, які використовуються для пошуку нових лікарських препаратів, похідні імідазолу займають одну із ключових позицій.

За останні роки вдалось розробити новий ефективний підхід до анелювання тіазольного кільця до імідазолінового скелету на основі електрофільної внутрішньомолекулярної реакції циклізації *N*-аліл-2-тіоксогідантоїнів **1a-e** [5-7]. Зокрема, нагрівання їх в поліфосфорній кислоті (PPA) забезпечує одержання імідазо[2,1-*b*]-тіазол-5(6*H*)-онів **2a-e** з високими виходами.

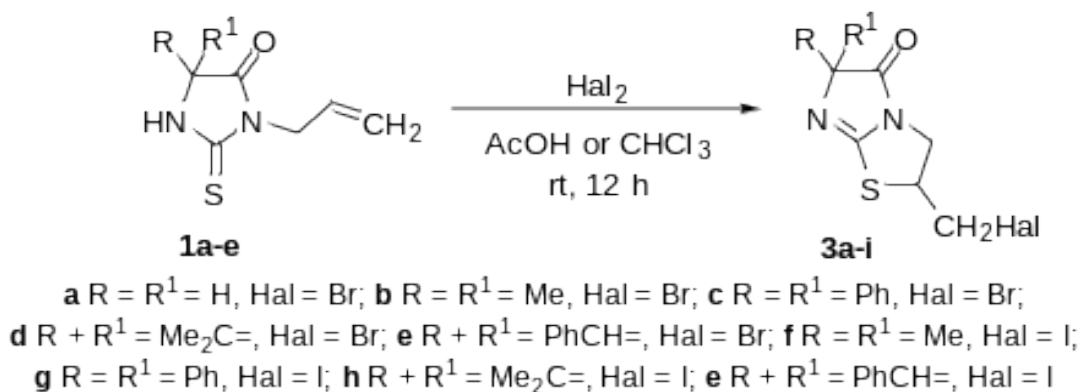
Схема 1.1.1.



Для одержання 2-галогенметилзаміщених аналогів імідазо[2,1-*b*]тіазол-5(6*H*)-онів **3a-i** зручною виявилась електрофільна циклізація *N*-аліл-2-тіоксогідантоїну **1a-e** під дією  $\text{Br}_2$  та  $\text{I}_2$  [6, 7].

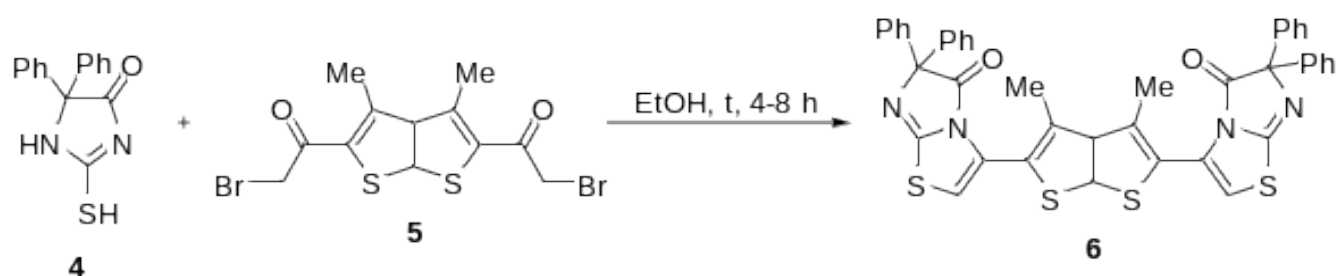


## Схема 1.1.2.



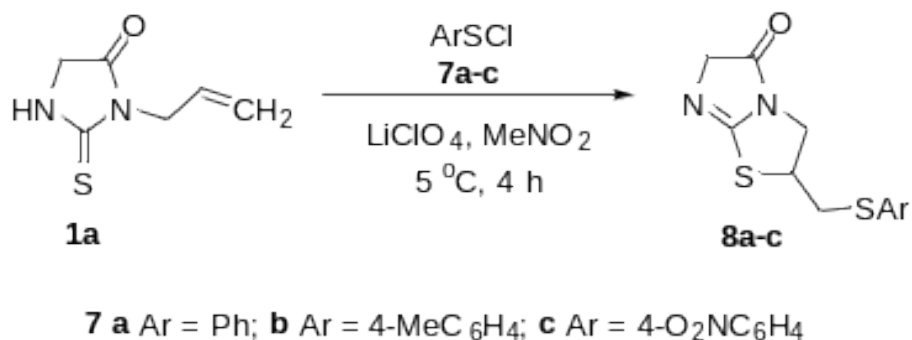
Прикладом анелювання тіазольного циклу є конденсація 2-меркапто-4*H*-імідазол-4-ону **4** з *бис*-бромоацетильним похідним тієнотіофену **5** в етанолі зі зворотним холодильником [5]. Внаслідок цього утворюються три лінійно пов'язані бігетероциклічні системи **6** з високим виходом.

## Схема 1.1.3.



Іншим прикладом такого типу перетворень є реакції циклосульфування *N*-аліл-2-тіоксогідантоїну **1a** арилсульфенілхлоридами **7a-c** у сильнополярному MeNO<sub>2</sub> за присутності еквімолярної кількості LiClO<sub>4</sub>, що дозволяє легко синтезувати 2-арилсульфанілметилпохідні **8a-c** [8].

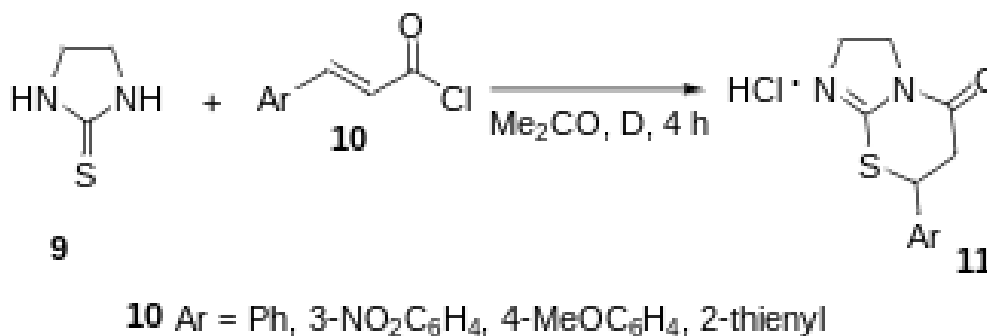
Схема 1.1.4.



1.2. Способи синтезу тіазиноанельованих імідазолідинів

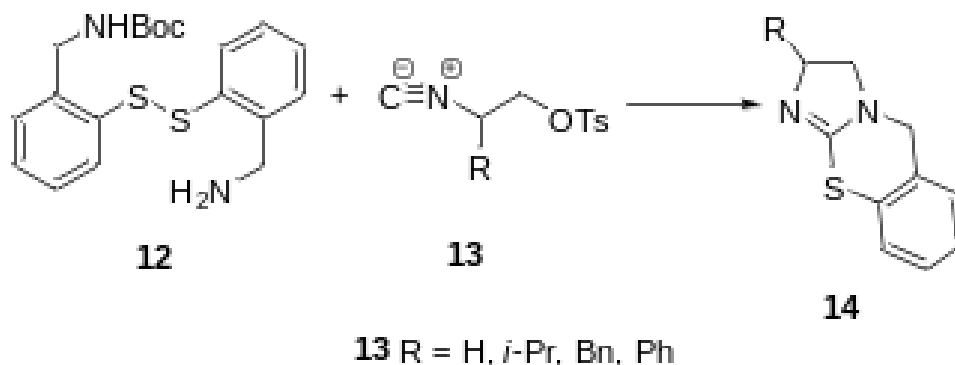
Найпростішим варіантом синтезу 7-арил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*]тіазин-5-онів **11** є циклоконденсація імідазолідин-2-тіону **9** з циннамоїлхлоридами та їх тієнільними аналогами **10** [9].

Схема 1.2.1.



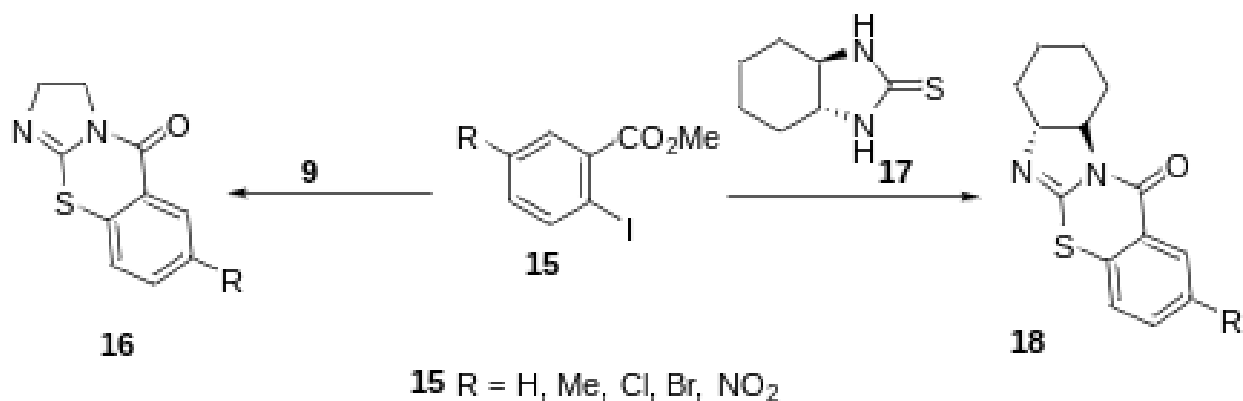
Однореакторний метод синтезу 3,5-дигідро-2*H*-бенз[*e*]імідазо[2,1-*b*]-тіазинів **14** здійснений взаємодією монозахищеного 2-амінофенілдисульфідіду **12** з ізоціанідами **13** в присутності *N*-хлорсукциніміду (NCS) як окисника [10].

Схема 1.2.2.



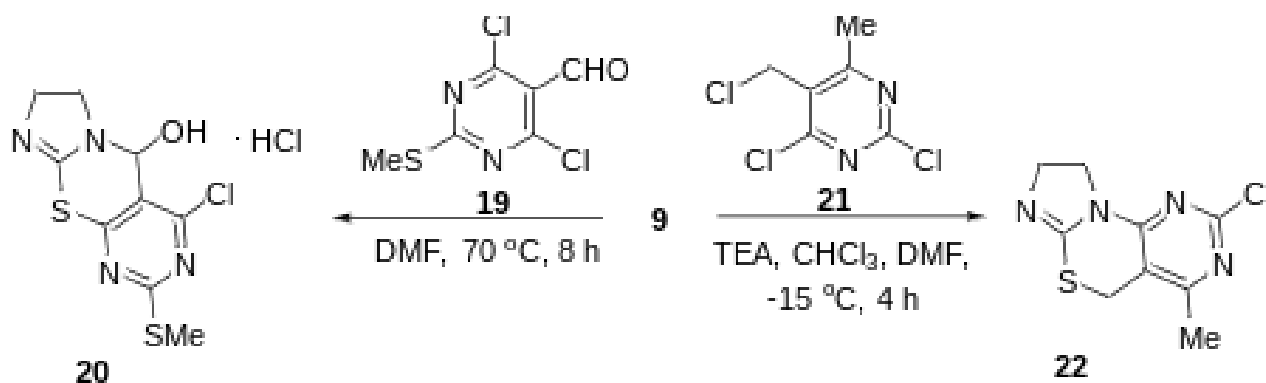
В роботі [11] наведений ефективний каскадний метод синтезу бензо[*e*]імідазо[2,1-*b*]тіазин-5-онів **16** та тетрагідробензо[*e*]бензімідазо[2,1-*b*]тіазин-12-онів **18** з імідазолідин-2-тіону **9** або гексагідробензо[*d*]імідазол-2-тіону **17** і метил 2-йодобензоату **3.34** проведений за допомогою каталізованої CuI реакції утворення зв'язку C=S з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією.

Схема 1.2.3.



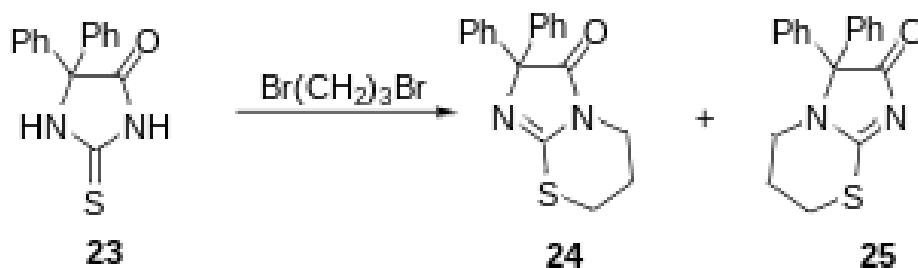
Циклоконденсацією еквімолярних кількостей 2-імідазолідинтіону **9** і альдегиду **19** в розчині DMF при 50-70 °С одержують гідрохлорид 5-гідроксиімідазо[2,1-*b*]піримідо[5,4-*e*]тіазину **20** [Chem Heterocyclic Comp, 2000, 36, 6, 751-753], а з 2,4-дихлор-5-(хлорметил)-6-метилпіримідином **21** - імідазо[2,1-*b*]піримідо[4,5-*d*]тіазин **22** [12].

## Схема 1.2.4.



Конденсацією 5,5-дифенілтіогідантоїну **23** із 1,3-дибромпропаном в лужних умовах отримана суміш регіоізомерних частково гідрованих імідазотіазинонів **24** і **25** у співвідношенні 5:1 [13].

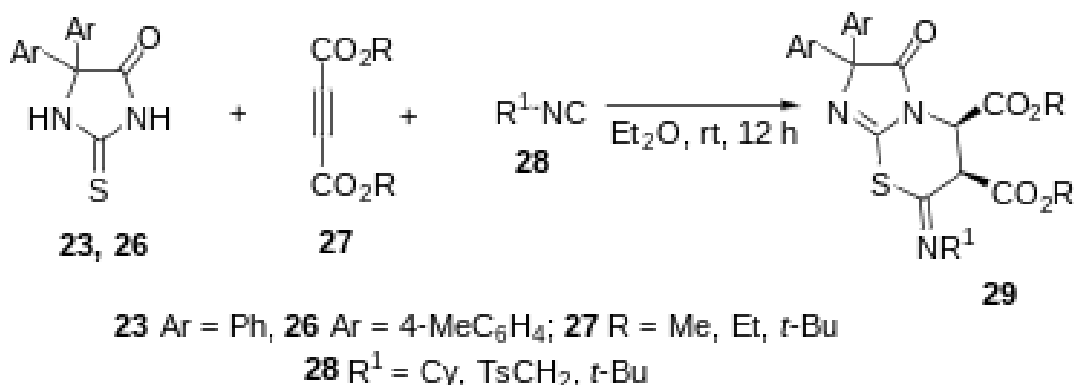
## Схема 1.2.5.



Проведення реакції в розчині ацетону в присутності бензилтриетиламмоній хлориду (BTEA)-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> також призводило до утворення суміші **24** і **25** [MedChemComm, 2014, 5, 5, 632-649]. Виключно цільовий 2,2-дифенілімідазо[2,1-*b*]тіазин-3(5*H*)-он **24** вдалося отримати при проведенні реакції в умовах міжфазного каталізу [14].

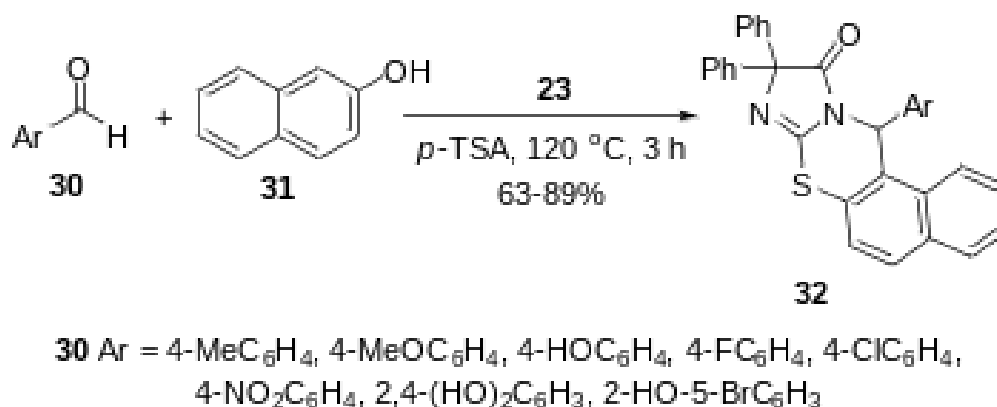
Для ефективного синтезу діалкіл 7-(алкіліміно)-3,5,6,7-тетрагідро-3-оксо-2,2-діарил-2*H*-імідазо[2,1-*b*]тіазин-5,6-дикарбоксилатів **29** була використана трикомпонентна реакція 5,5-діарил-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **23**, **26**, ацетилендикарбоксилатів **27** і алкілізоціанідів **28** в діетиловому етері при кімнатній температурі [15].

Схема 1.2.6.



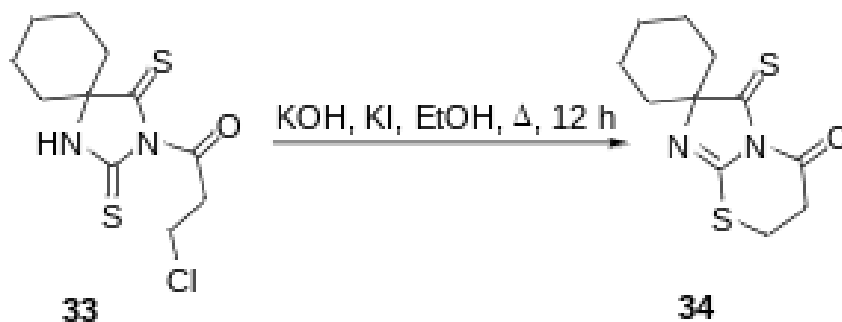
Імідазо[2,1-*b*]нафто[1,2-*e*][1,3]тіазин-10-они **32** синтезували при взаємодії ароматичних альдегідів **30**, β-нафтолу **31** і тіогідантоїну **23** в присутності 10 мол. *p*-TSA без розчинника [16].

Схема 1.2.7.



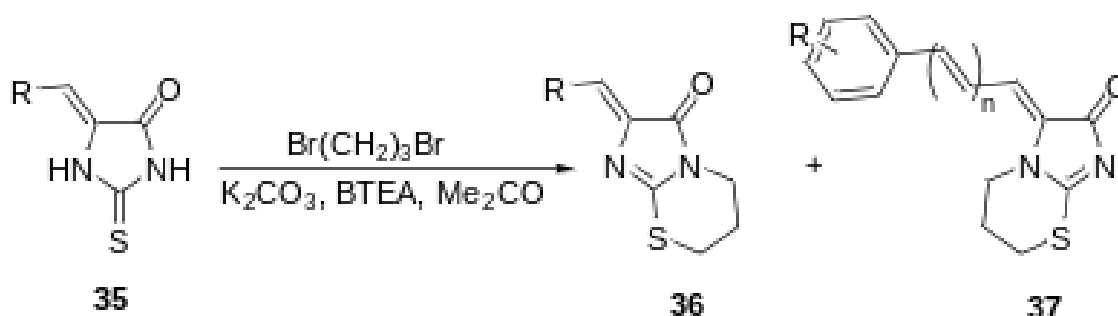
Внутрішньомолекулярною циклізацією 3-хлор-1-(2,4-дітіоксо-1,3-діазаспіро[4.5]декан-3-іл)пропан-1-ону **33**, ініційованою каталітичною кількістю KI, одержували 3'-тіоксо-6',7'-дигідро-5'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин]-5'-он **34** [17].

Схема 1.2.8.



Ефективним шляхом синтезу 2-ариліденімідазо[2,1-*b*]тіазин-3(5H)-онів **36** є циклоконденсація 5-ариліден-2-тіогідантоїнів **35** з 3-дибромпропаном у розчині ацетону в присутності бензилтріетиламмоній хлориду (BTEA)-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. У випадку заміщених 5-(2-метоксибензиліден)- і 5-циннамліден-2-тіогідантоїнів як побічні продукти були виділені похідні **37** [18-19].

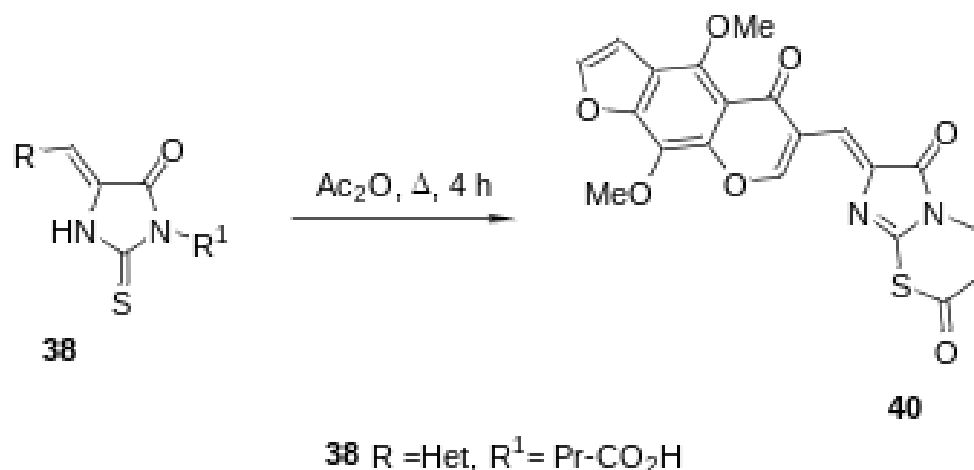
Схема 1.2.9.



**35** R = Ph, Ar, Het

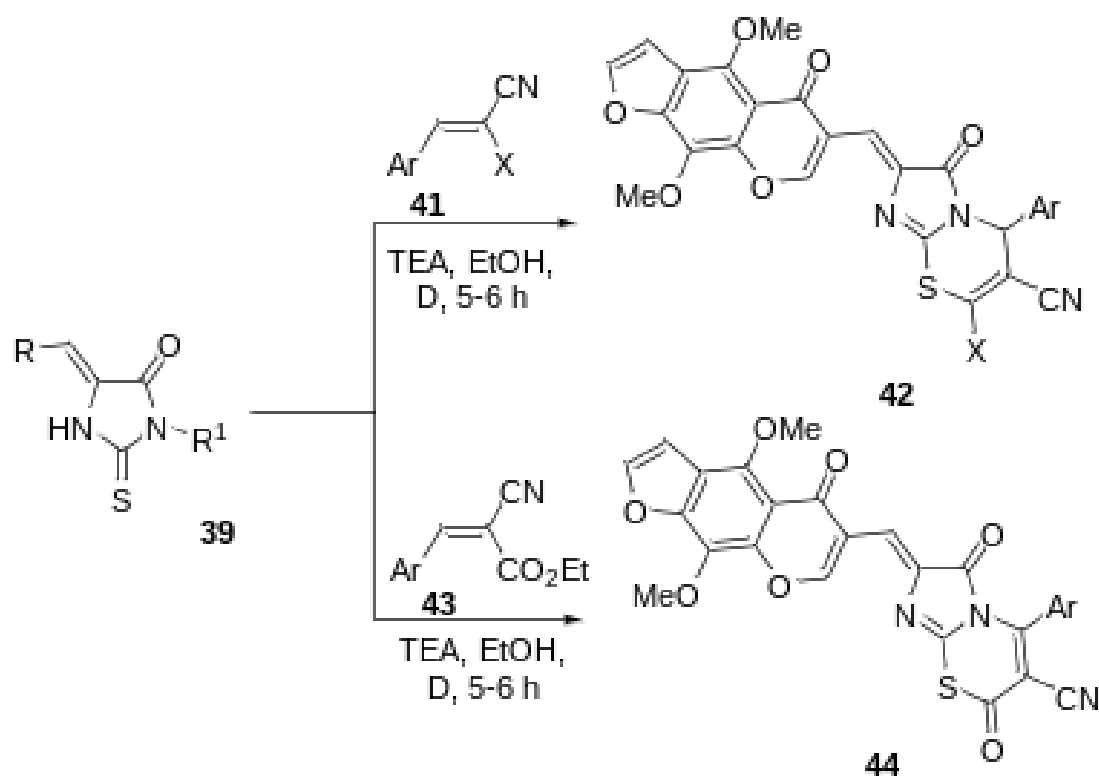
Також був отриманий ізомерний 2-ариліденімідазо[2,1-*b*]тіазин-3,7-діон **40** циклізацією 3-(4-ариліден-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл)пропанової кислоти **38** в оцтовому ангідриді.

Схема 1.2.10.



У той же час функціоналізовані 2-ариліденімідазо[2,1-*b*]тіазини **42** і **44** були синтезовані конденсацією заміщеного 2-тіогідантоїну **39** з  $\alpha,\beta$ -ненасиченими нітрилами **41** і **42** відповідно [20].

Схема 1.2.11.



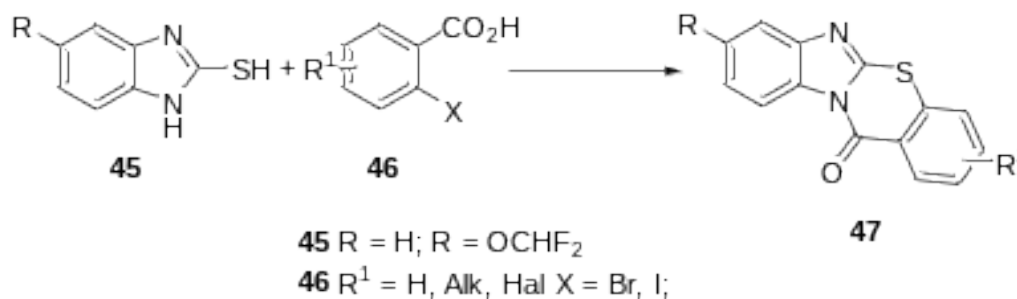
$\text{39 R=Het, R}^1=\text{H}$ ;  $\text{41 Ar = Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{X = CN, Ph, COPh}$ ;  
 $\text{43 Ar = Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Таким чином, для конструювання частково гідрованих (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазинів найбільшого поширення набув класичний метод анелювання тіазинового ядра до (бенз)імідазольного циклу за допомогою реакцій циклоконденсації.

### 1.3. Методи синтезу поліциклічних анелюваних похідних імідазолу

Автори [21] розробили каталізовану  $\text{FeCl}_3$  каскадну реакцію синтезу бензо[*e*]бензімідазо[2,1-*b*]тіазин-12-онів **47**, що включає C-S-сполучення бензімідазол-2-тіону **45** з 2-галогенобензойними кислотами **46**. Сполуки **47** також можуть бути отримані селективним S-арилуванням бензімідазол-2-тіонів **45** *o*-йодбензойною кислотою в присутності  $\text{CuI}/1,10$ -фенантролін [22].

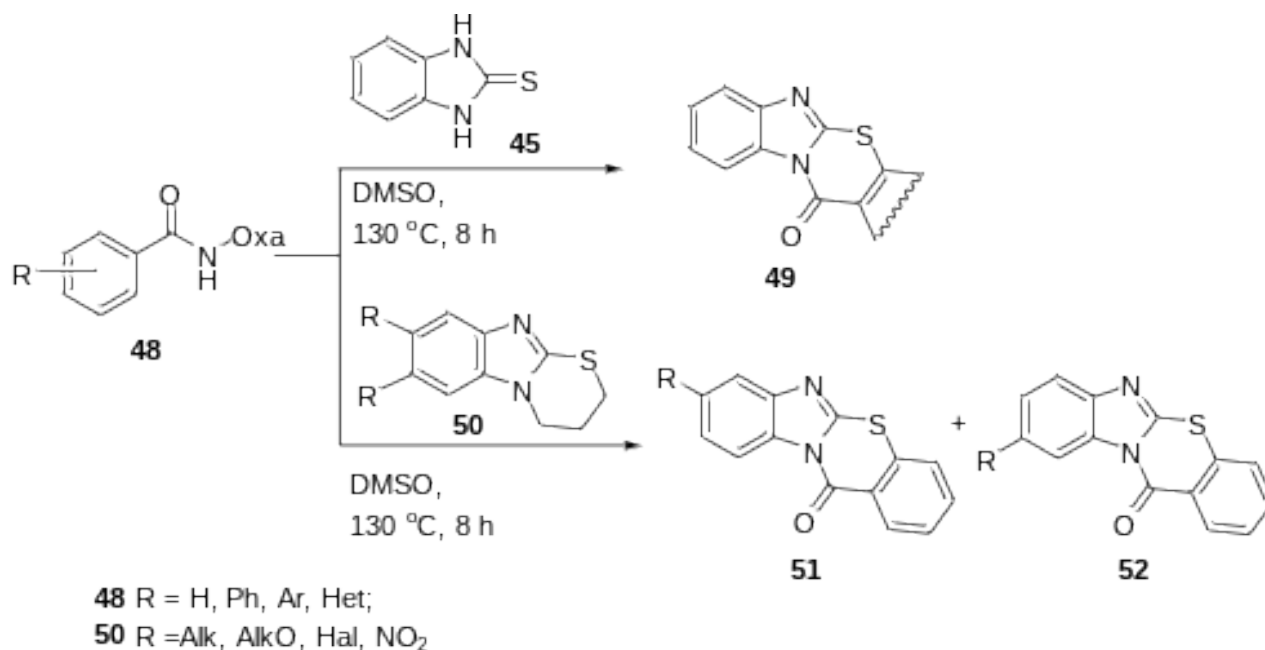
Схема 1.3.1.



Заслуговує на увагу і каталізоване  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  тандемне сульфенілювання/анелювання ароматичних амідів **48** з бензімідазол-2-тіонами **45**, **50** для отримання бензо[*e*]бензімідазо[2,1-*b*]тіазин-12-онів **49** або їх сумішей із ізомерними продуктами **51** і **52** [23].

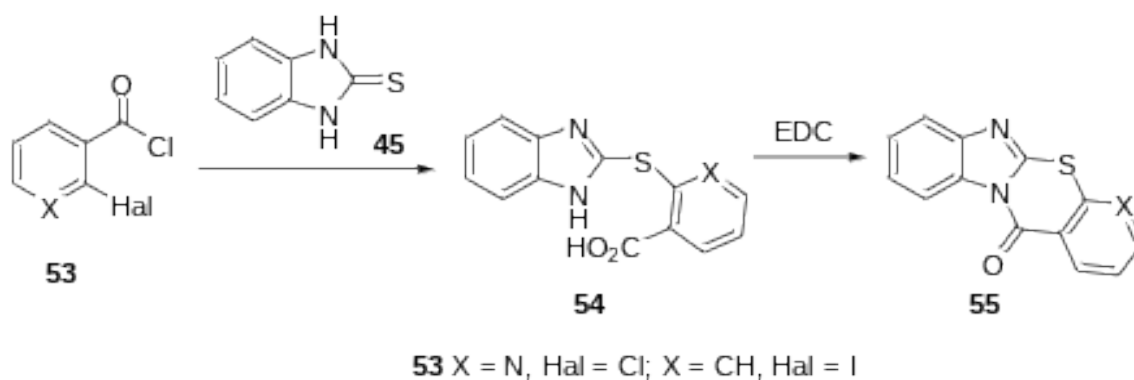


Схема 1.3.2.



Для отримання бензо[*e*]бензімідазо[2,1-*b*]тіазин-12- та бензімідазо[2,1-*b*]піридо[3,2-*e*]тіазин-5-онів **55** розроблено двостадійний метод, заснований на попередньому синтезі 2-(1*H*-імідазол-2-ілсульфаніл)бензойної або нікотинової кислот **54** з бензімідазол-2-тіону **45** і хлорангідридів **53** в бікаталітичній системі Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/CuI/ТВАВ/DMF. Наступна циклоконденсація кислот **54** під дією *N*-етил-*N'*-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC) у метиленхлориді дала цільові продукти **55** [24].

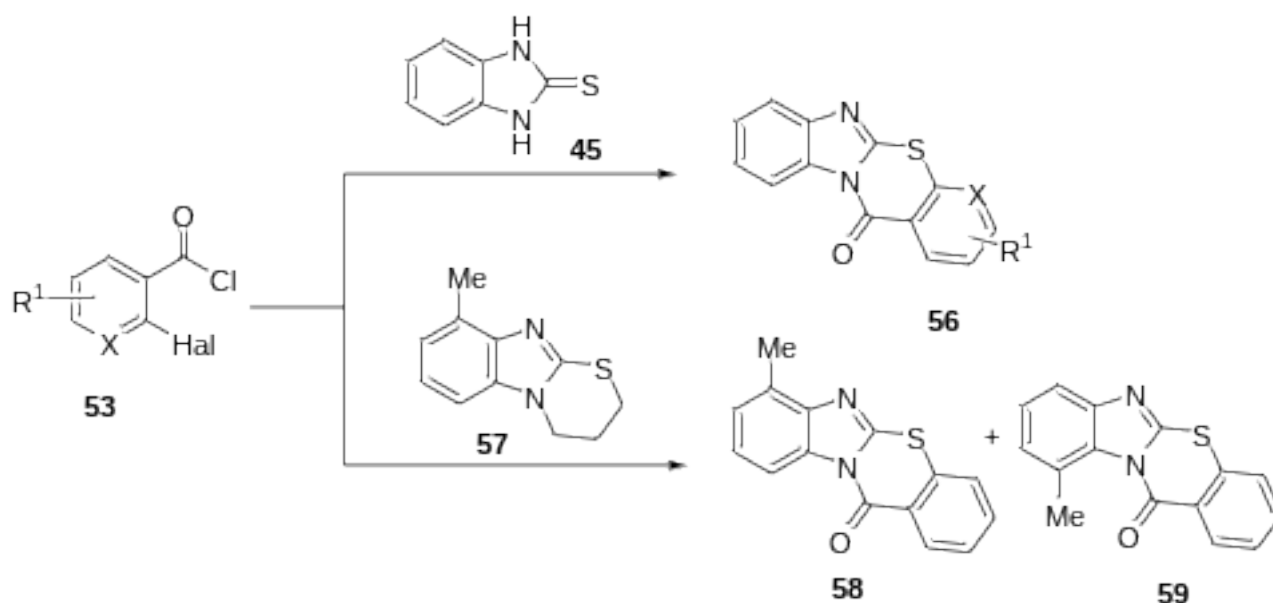
Схема 1.3.3.



У роботі [25] представлений каскадний синтез бензо[*e*]бензімідазо[2,1-*b*]тіазин-12-онів і 5*H*-бензімідазо[2,1-*b*]піридо[3,2-*e*]тіазин-5-онів, який включає

міжмолекулярне *N*-ацилювання з наступною внутрішньомолекулярною реакцією C-S-сполучення, що каталізується міддю. Взаємодією бензімідазол-2-тіону **45** з 2-галогенбензоїлхлоридами або з 2-хлорнікотиноїлхлоридом отримані бенз- і піридоанельовані бензімідазо[2,1-*b*]тіазини **56**. При використанні в цій реакції 4-метил-бензімідазол-2-тіону **57** утворюється суміш продуктів **58** і **59** у співвідношенні 1:1.

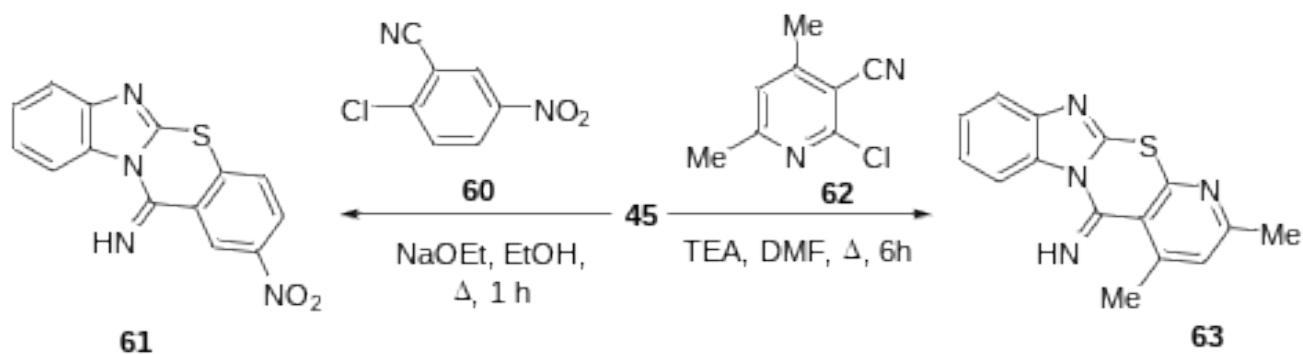
Схема 1.3.4.



**53**  $R^1 = H, Alk, AlkO, Hal, NO_2, X = CH, N, Hal = Cl, Br, I$

Циклоконденсація бензімідазолтіону **45** з 2-хлор-5-нітробензонітрилом **60** виявилася зручною для отримання бензо[*e*]бензімідазо[2,1-*b*]тіазин-12-іміну **61** [26], а з 2-хлоро-4,6-диметилнікотинонітрилом **62** – для бензімідазо[2,1-*b*]піридо[3,2-*e*]тіазин-12-іміну **63** [27].

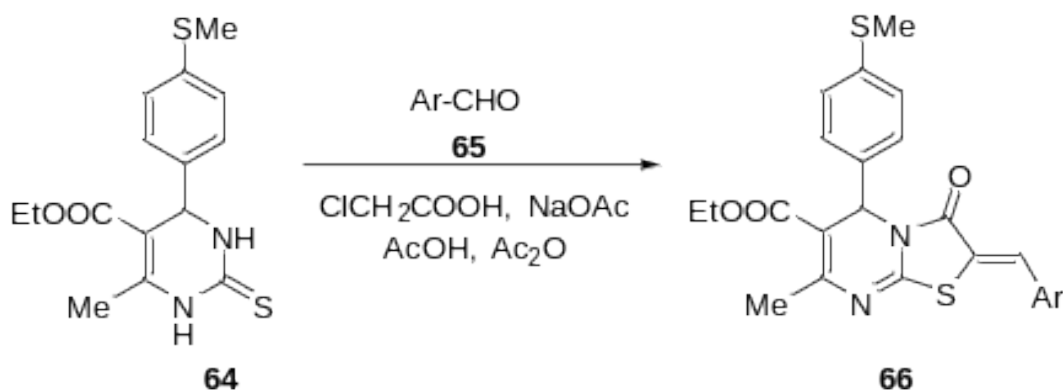
Схема 1.3.5.



#### 1.4. Способи синтезу анельованих піримідинів та пергідропіримідинів

Класичним підходом до отримання анельованих піримідинів та пергідропіримідинів є реакція Біджінеллі. В роботі [28] тiazольне ядро анельювали до етил 6-метил-4-(4-(метилтіо)феніл)-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **64**, утворюючи нові біциклічні структури. З цією метою сполуку **64** обробляли хлороцтовою кислотою та відповідним арилальдегідом **65** у присутності безводного ацетату натрію в оцтовій кислоті та кип'ятили із зворотним холодильником. Таким чином були отримані відповідні етил 2-арилліден-7-метил-5-(4-(метилтіо)феніл)-3-оксо-3,5-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилати **66** з хорошими виходами.

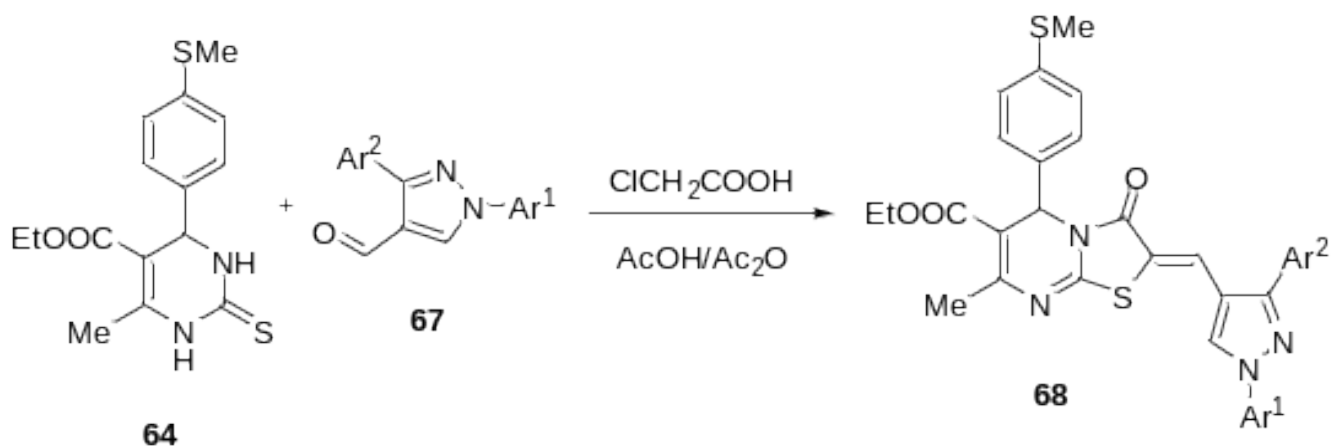
Схема 1.4.1.



Мультикомпонентні реакції використовувались і в [29, 30] для функціоналізації аддуктів Біджінеллі за допомогою піразольного фрагмента. З

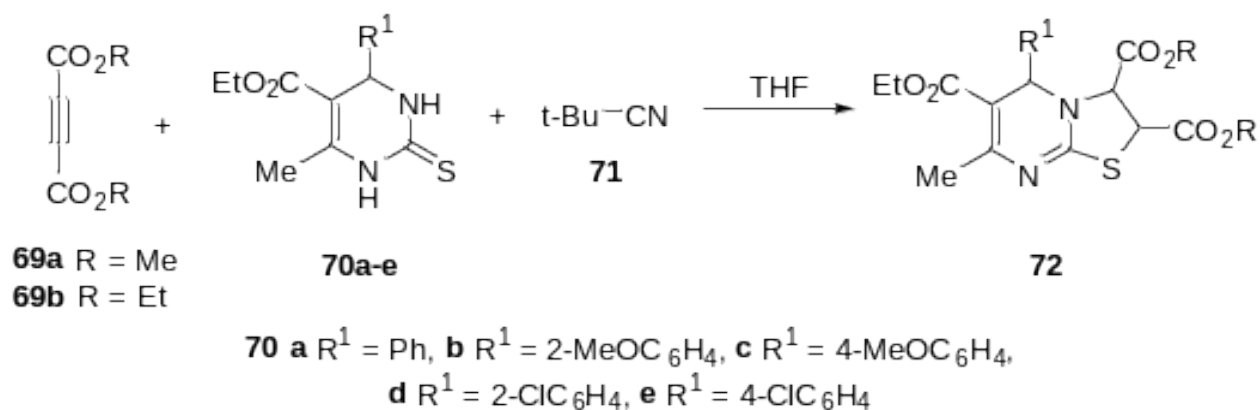
цією метою конденсація етил 6-метил-4-(4-(метилтіо)феніл)-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату **64** з діарилпіразолами **67** і хлороцтовою кислотою в суміші оцтової кислоти та оцтового ангідриду привела до синтезу нових похідних тіазоло[2,3-*b*]дигідропіримідинону, інтегрованих у піразол **68**.

Схема 1.4.2.



Нові тіазоло[3,2-*a*]піримідини **72** синтезували шляхом обробки діалкілацетилендикарбоксилатів **69a,b** 3,4-дигідропіримідин-2-(1*H*)-тіонами **70a-e** у вигляді NH-кислот у присутності трет-бутилізоціаніду **71** в тетрагідрофурані (THF) [31].

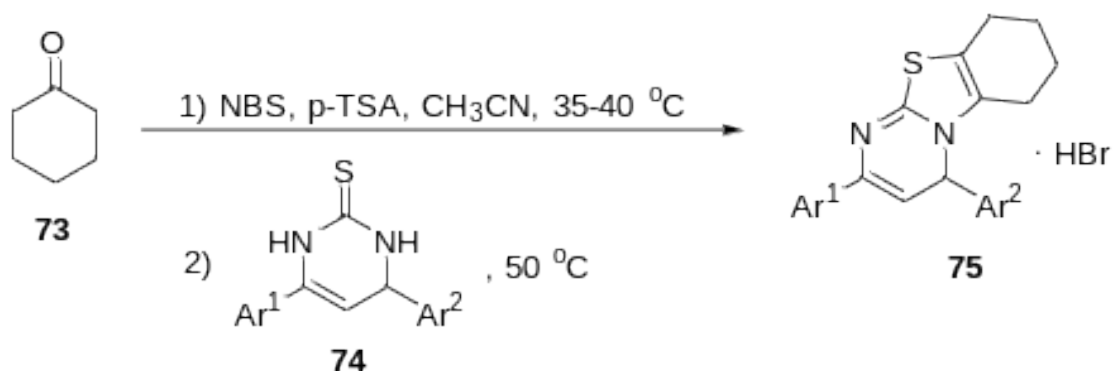
Схема 1.4.3.



Ще одним методом синтезу є використання циклогексанону **73** з *N*-бромсукцинамідом (NBS) в ацетонітрилі в присутності *p*-толуенсульфонової кислоти (*p*-TSA) при 35-40 °C з утворенням α-бромциклогексанону, котрий піддають циклізації в тому ж реакторі без виділення проміжного продукту з

тіопіримідинами **74** при 50 °С з отриманням гідробромідів тіазолопіримідину **75** [32].

Схема 1.4.4.



Однак, коли циклогексанон замінили ацетилацетоном **76** і  $\alpha$ -тетралоном **77**, утворилися відповідні похідні гідроброміду тіазолопіримідину **78** і **79** відповідно [32].

Схема 1.4.5.

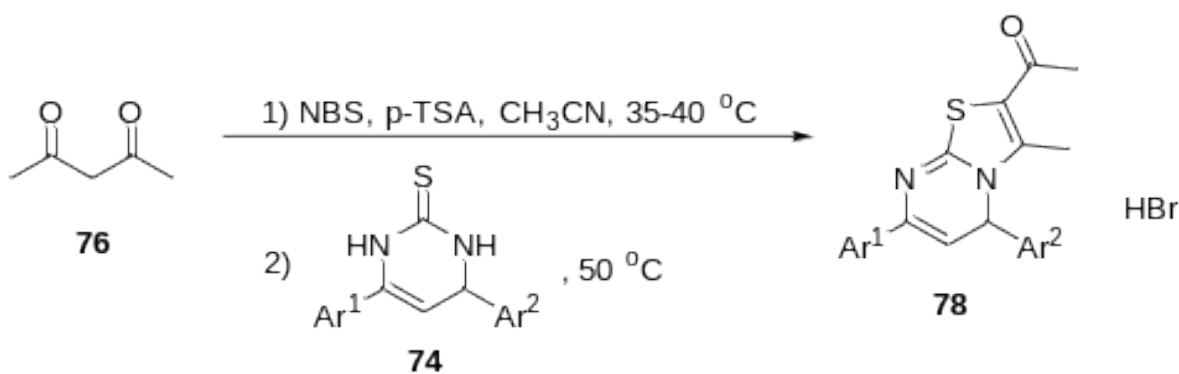
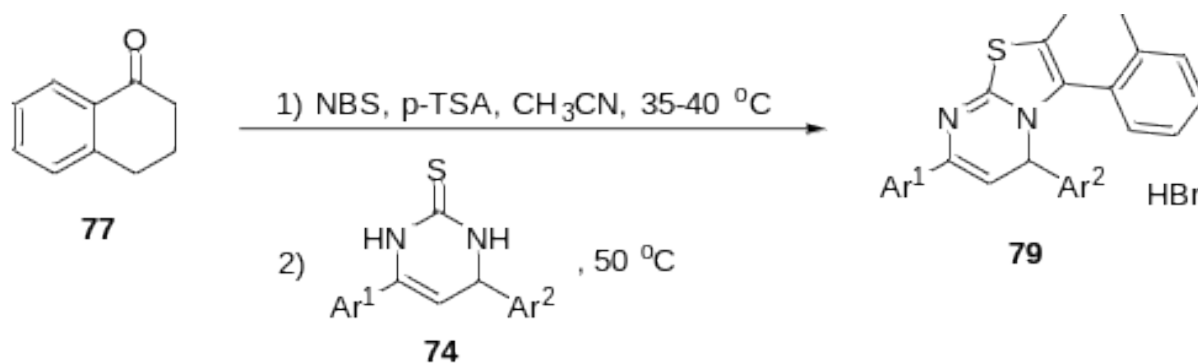
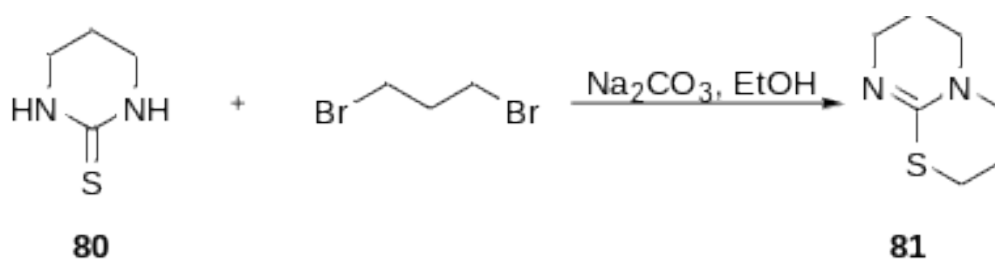


Схема 1.4.6.



В роботі [21] 2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*][1,3]тіазин **81** вдалось синтезувати шляхом циклоалкілювання тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **80** з 1,3-дибромпропаном в киплячому етанолі у присутності Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Схема 1.4.7.



## РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ В ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕНЗАМЩЕНИХ ІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛ-3(2*H*)-ОНІВ ТА ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПРИМІДИН-3(5*H*)-ОНІВ

Протягом останніх років досить перспективним напрямком медичних досліджень є пошук та розробка потужних антиоксидантів на основі синтетичних сполук [33], які відзначаються високою ефективністю та стабільністю [34].

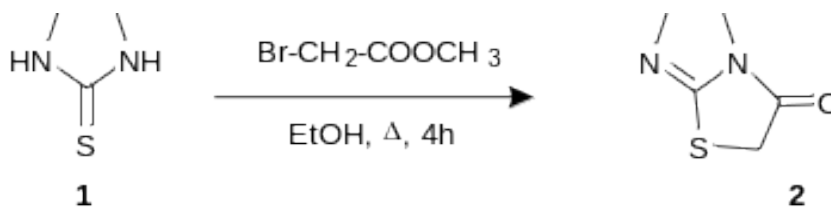
Аналіз літературних джерел засвідчив, що гідровані у імідазольному та піримідиновому циклі – імідазо[2,1-*b*]тіазоли та тіазоло[3,2-*a*]піримідини залишаються менш вивченими у синтетичному та біомедичному плані, порівняно із їх ароматичними аналогами. Враховуючи вищезазначене, видавалося обґрунтованим здійснити синтез функціоналізованих фармакофорними угрупованнями частково гідрованих імідазо[2,1-*b*]тіазолів та тіазоло[3,2-*a*]піримідинів та провести оцінку їх антиоксидантної дії.

### 2.1. Аелювання тіазольного ядра

Вихідними сполуками для подальших перетворень було обрано гідровані гетероциклічні системи – імідазолідин-2-тіон і тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіон. Аелювання тіазольного ядра до тіонів **1** і **3** проводили за модифікованою нами методикою [35]. В результаті проведеної реакції конденсації було отримано 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **2** та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **4**, їх фізичні характеристики узгоджуються з літературними даними.

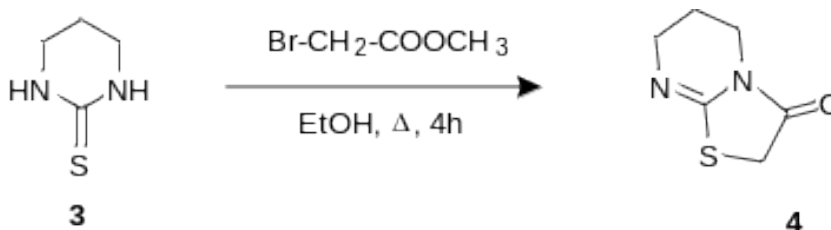
Сполуку **2** вдалось одержати внаслідок реакції речовини **1** з метиловим естером бромцтової кислоти. Синтез проводили в етанолі, кип'ятінням впродовж 4 год. Для отриманого продукту сигнали спектрів ЯМР <sup>1</sup>H співпадають з наведеними у статті [36].

Схема 2.1.1.



Сполуку **4** вдалось синтезувати взаємодією тіону **3** із метиловим естером бромоцтової кислоти в аналогічних реакційних умовах.

Схема 2.1.2.



## 2.2. Синтез імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів

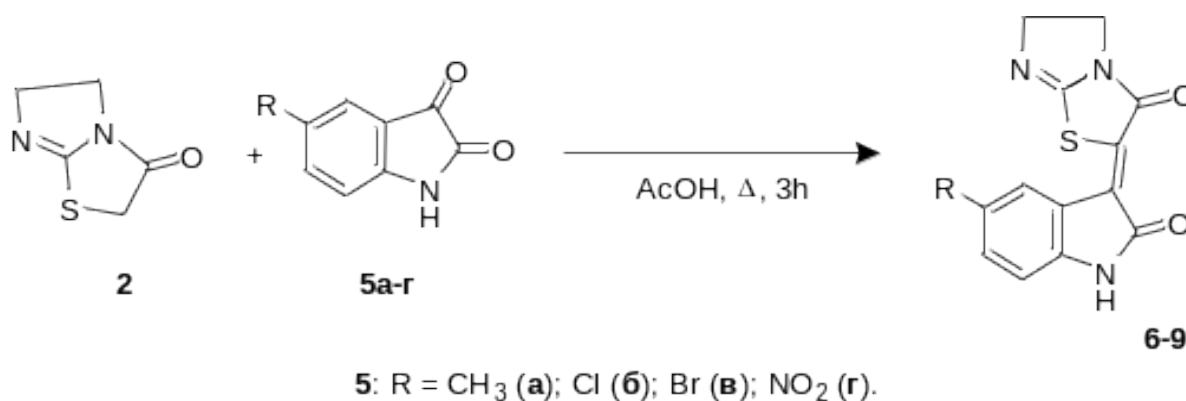
Ефективним інструментом для проведення структурної модифікації, зокрема одержання гетероциклічних систем функціоналізованих різного роду фармакофорними елементами є реакція нуклеофільного приєднання. Запропонований підхід до конструювання таких циклічних сполук є зручним у виконанні та дозволяє отримувати нові сполуки, які знаходять застосування як зручні білдинг-блоки.

Таким чином, у реакціях приєднання ми випробували ряд заміщених ізатинів **5** з попередньо одержаними 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-оном **2** та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-оном **4**.

Встановлено, що реакція сполуки **2** із 5-заміщеними 2,3-дигідро-1*H*-індол-діонами **5a-g** при кип'ятінні в оцтовій кислоті протягом 3-х год супроводжується приєднанням імідазотіазольного циклу до ізатинового фрагменту та приводить до утворення відповідних (Е)-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6-9**.

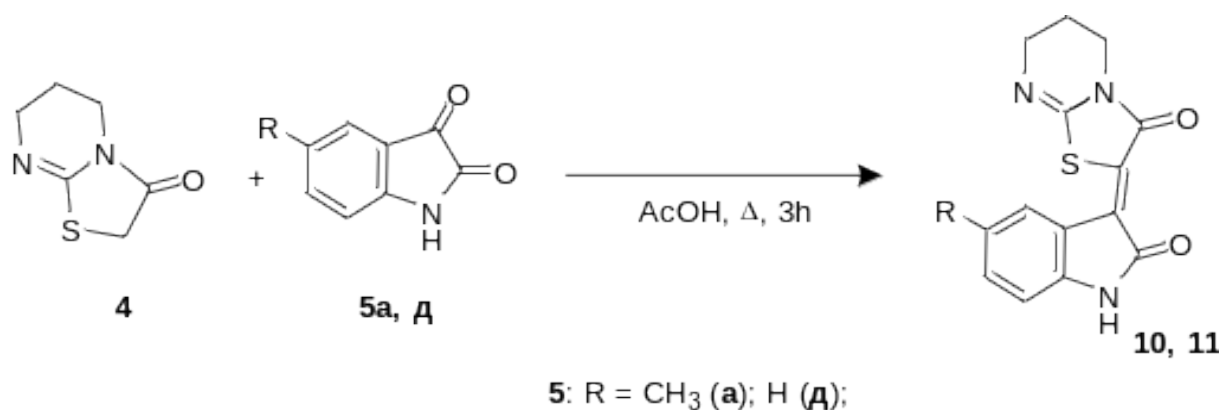


Схема 2.2.1.



Аналогічним чином відбувається взаємодія сполуки **4** з незаміщеним і метилзаміщеним ізатинами **5а, д**, яка приводить до одержання відповідних (Е)-2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **10, 11**.

Схема 2.2.2.



Склад та будова вперше синтезованих сполук надійно підтверджена комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР <sup>1</sup>H- та <sup>13</sup>C-спектроскопії, хроматомас-спектроскопії та даними елементарного аналізу.

Так для отриманих сполук **6-11** було знято хроматомас-спектри, спектри ЯМР <sup>1</sup>H (Рис 1, 2) та <sup>13</sup>C.

Так, у ПМР-спектрах вперше синтезованих 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6-9** присутні триплети чотирьох протонів двох CH<sub>2</sub>-груп гідрованого імідазольного циклу в областях – 3.71-3.82 м.ч. і

4.27-4.34 м.ч. та сигнали ароматичного типу бензімідазольного кільця при 6.88-9.67 м.ч.

Для (Е)-2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **10, 11** у ЯМР <sup>1</sup>Н спектрах ідентифікують сигнали шести протонів трьох СН<sub>2</sub>-груп гідрованого піримідинового кільця в областях – 1.86-1.87 м.ч., 3.58-3.60 м.ч., 3.71-3.72 м.ч. та сигнали ароматичного типу ізатинового циклу при 6.79-8.80 м.ч.

**Рис. 1.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (E)-2-(2-оксоіндолін-3-ілден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону **10**.

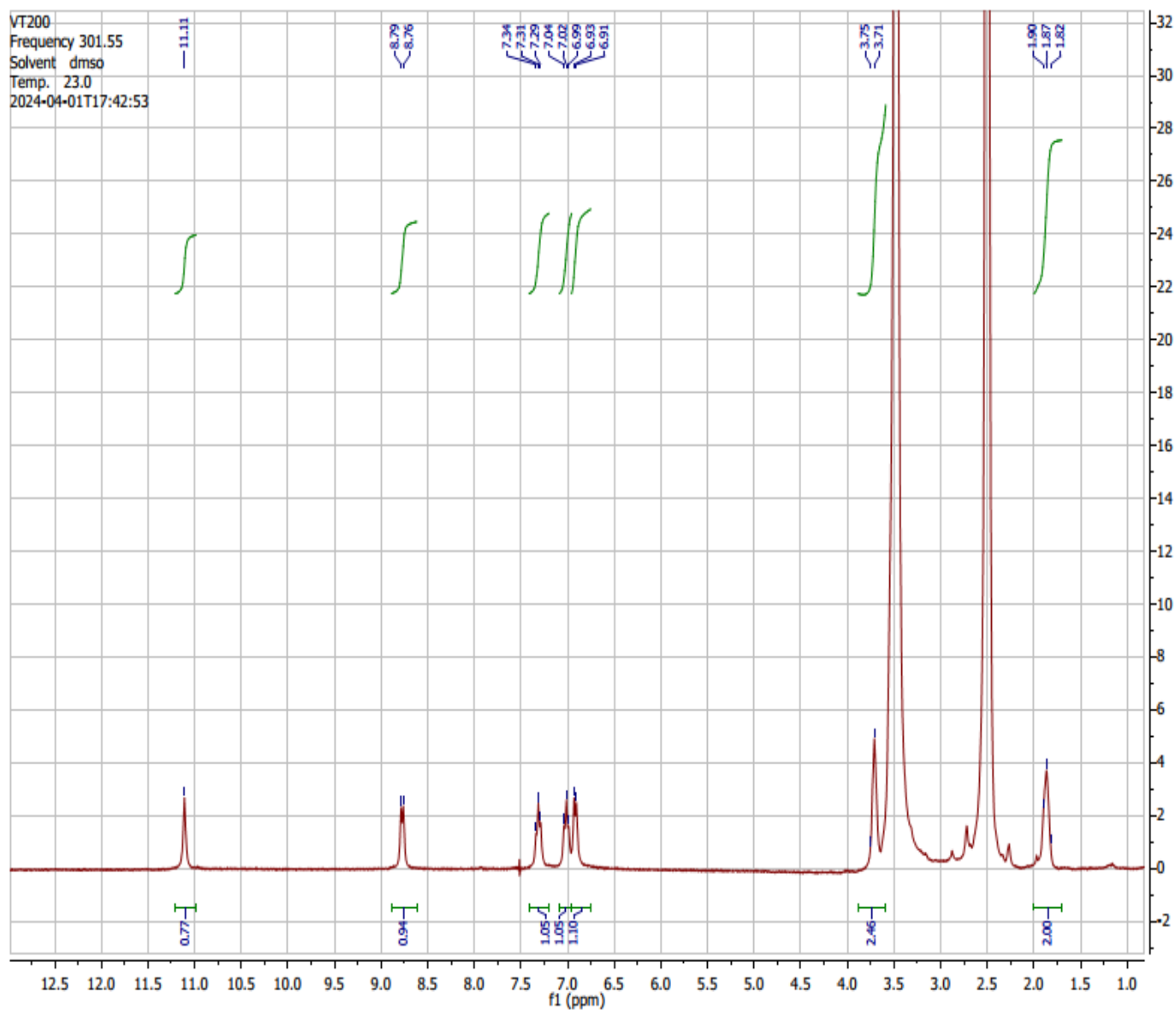
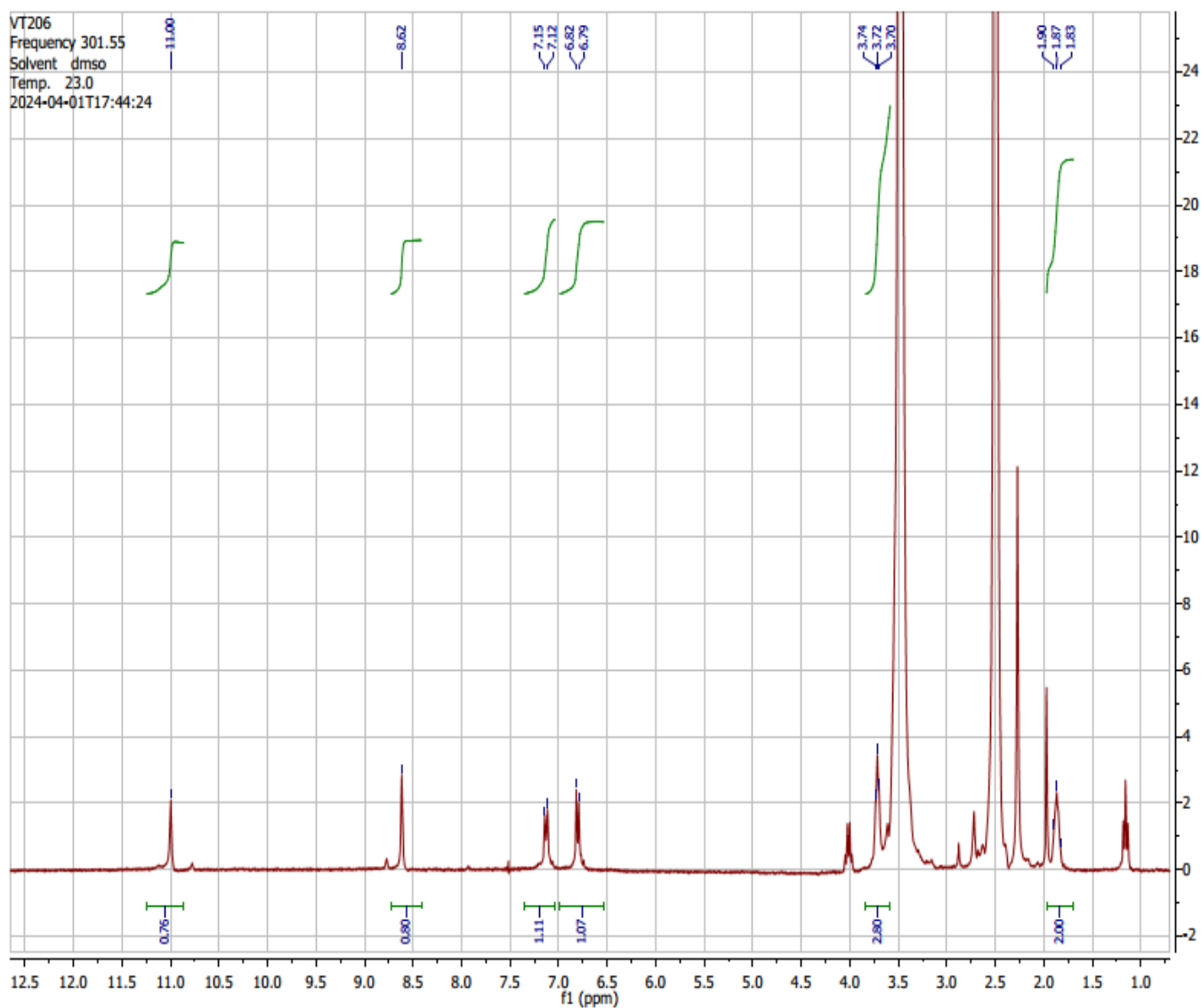


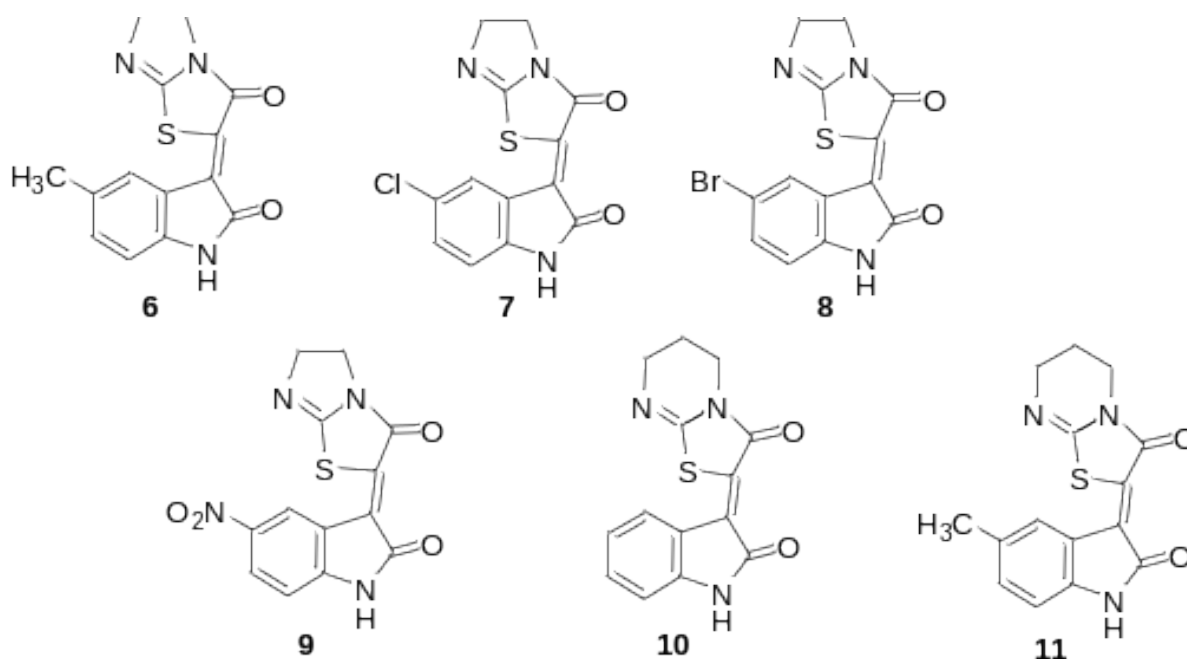
Рис. 2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (E)-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону 11.



### 2.3. Визначення антиоксидантної активності

Узагальнення літературних джерел вказує на перспективність використання в ролі об'єктів дослідження саме ізатинових структур, які інкорпоровані в імідазотіазольні та тіазолопіримідинові цикли. Очікувалось, що такого роду хімічне поєднання може позитивно впливати на наявність різноманітної біологічної дії нових гібридних сполук. Вагомою підставою для такого припущення був той факт, що похідні імідазотіазолу зарекомендували себе як сполуки, що виявляють імунологічну [37], протипаразитарну [38], антибактеріальну [39, 40], протиінфекційну, протимікробну, протигрибкову та протипухлинну активність, а також характеризуються як ферментативні інгібітори [39, 41].

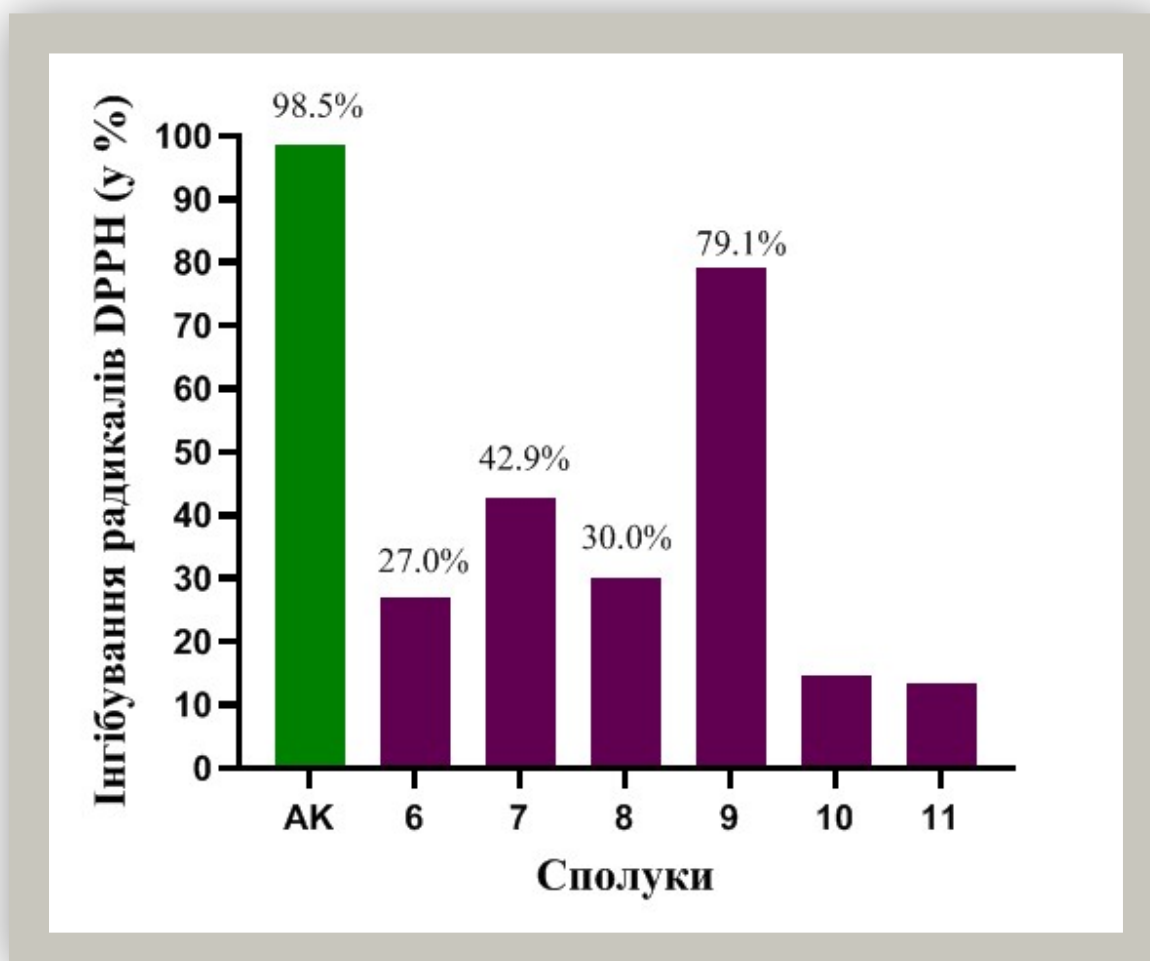
В контексті сказаного актуальною стала потреба дослідити вперше синтезовані похідні 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону на біологічну активність. Шість конденсованих сполук **6-11** були оцінені на їх здатність інгібувати радикали DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрілгідразил) [37].



Експериментальні дослідження включали оцінку активності поглинання радикалів DPPH похідними **6-11** (метанольний розчин, вимірювання після 60

хв) при концентрації 5 mM. Такий підхід дозволяє швидко знаходити потенційні сполуки-хіти з економією часу та кількостей речовин. Як стандартну сполуку використовували аскорбінову кислоту. Результати скринінгу активності поглинання радикалів при концентрації 5 mM сполук 6-11 представлені на рис. 3.

Усі досліджувані 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они 6-8, які містять електродонорні замісники в ізатиновомо фрагменті, продемонстрували помірний рівень інгібування радикалів DPPH у діапазоні від 27.0 до 42.9%. Найкращий антиоксидантний ефект на рівні 79,1% проявила сполука 9 – (E)-2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он.



**Рис. 3.** Інгібування радикалів DPPH сполуками 6-11 при концентрації 5 mM. Аскорбінова кислота (AK) була використана як контроль (зелений).

Досліджувані сполуки **10**, **11**, які є похідними тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону виявляють низьку активність при інгібуванні DPPH радикалів, і встановлені значення інгібування для даних сполук становили: 11.6% (**10**), 14,1% (**11**), тоді як для аскорбінової кислоти  $I = 0,031$  мМ. Таким чином, у контексті зв'язку структура-активність (SAR) слід зазначити, що тіазолопіримідинові похідні **10**, **11** відзначаються нижчою активністю порівняно з відповідними імідазо[2,1-*b*]тіазолольними аналогами (рис.3). При цьому наявність електроноакцепторної NO<sub>2</sub>-групи в 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів була вирішальною для високого рівня активності сполук імідазотіазольного типу.

Отож, сполука-хіт **9**, яка продемонструвала найкращий показник інгібування радикалів – 79.1% представляє інтерес для поглиблених фармакологічних досліджень з метою дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в  $\text{DMSO-}d_6$  і в  $\text{CDCl}_3$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18,  $4.6 \times 15$  мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник  $\text{DMSO-}d_6$ , іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer ЧН Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі Сиволобова.

Синтези сполук виконувались згідно з правилами техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії (*Додаток А*).

#### 3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

**5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2H)-он 3.** До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою та зворотнім холодильником з водяним охолодженням, вносили 1.0 г (9.80 ммоль) сполуки 1 та 0.91 мл (10.2 ммоль) метилового естеру бромцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили у 15 мл етанолу впродовж 4 год. Розчин випарили на роторі, залишок нейтралізували  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH}=7$ . Розчин після нейтралізації екстрагували тричі по 20 мл  $\text{CHCl}_3$  та сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Випарювали досуха, додавали воду, утворений осад відфільтровували.

Вихід: 72 %, світло жовтий осад,  $T_{\text{пл}}$  104-105 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 3.66 т (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.30 т (2H,  $\text{CH}_2$ ).

**6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-он 4.** До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, масляною банею та холодильником з водяним охолодженням, внесли 0.6 г (5.17 ммоль) сполуки 2 та 0.51 мл (5.71 ммоль) метилового естеру бромцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили у



15 мл етанолу впродовж 4 год. Розчин випарили на роторі, залишок нейтралізували  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH}=7$ . Розчин після нейтралізації екстрагували тричі по 20 мл  $\text{CHCl}_3$  та сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчин випарили, одержали масло яскраво оранжевого кольору, яке дуже швидко закристалізувалося.

Вихід: 82 %, світло жовтий осад,  $T_{\text{пл.}}$  72-74 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.79 м (2H,  $\text{CH}_2$ піримід.), 3.48 т (2H,  $\text{CH}_2$ піримід.), 3.61 т (2H,  $\text{CH}_2$ піримід.), 3.71 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ).

**Загальна методика одержання (E)-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2H)-онів та (E)-2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-онів 6-11.** До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, масляною банею та холодильником з водяним охолодженням, внесли 0.2 г (1.96 ммоль) сполуки **2** або **4** та 0.3 г (2.11 ммоль) ізатинів **5**. Реакційну суміш кип'ятили у 5 мл оцтової кислоти при протягом 3-х годин. Розчин виливали на лід, утворений осад відфільтрували та перекристалізували з етилацетату.

**(E)-2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2H)-он 6.** Вихід: 84 %, темно оранжевий осад,  $T_{\text{пл.}}$  >230 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.71 т (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.27 т (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.88 д (1H, Ar), 7.32 т (1H, Ar), 8.74 с (1H, Ar), 11.31 с (1H, NH).

**(E)-2-(5-хлоро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2H)-он 7.** Вихід: 81 %, темно оранжевий осад,  $T_{\text{пл.}}$  >230 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 3.77 т (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 т (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.90 д (1H, Ar), 7.35 т (1H, Ar), 8.78 с (1H, Ar), 11.31 с (1H, NH).

**(E)-2-(5-бромо-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2H)-он 8.** Вихід: 78 %, темно оранжевий осад,  $T_{\text{пл.}}$  >230 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,

DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 3.85 т (2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 т (2H, CH<sub>2</sub>), 7.40 д (1H, Ar), 7.95 д (1H, Ar), 8.97 с (1H, Ar), 11.33 с (1H, NH).

**(E)-2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2H)-он 9.** Вихід: 80 %, темно оранжевий осад,  $T_{\text{пл.}} > 230$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 3.82 т (2H, CH<sub>2</sub>), 4.33 т (2H, CH<sub>2</sub>), 7.01 д (1H, Ar), 7.99 т (1H, Ar), 9.67 с (1H, Ar), 11.43 с (1H, NH).

**(E)-2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-он 10.** Вихід: 85 %, темно оранжевий осад,  $T_{\text{пл.}} > 230$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.87 т (2H, CH<sub>2</sub>піримід.), 3.58 т (2H, CH<sub>2</sub>піримід.), 3.71 т (2H, CH<sub>2</sub>піримід.), 6.90 д (1H, Ar), 6.93 т (1H, Ar), 7.32 т (1H, Ar), 8.80 д (1H, Ar), 11.13 с (1H, NH).

**(E)-2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-он 11.** Вихід: 87 %, темно оранжевий осад,  $T_{\text{пл.}} > 230$  °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.86 т (2H, CH<sub>2</sub>піримід.), 2.27 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 т (2H, CH<sub>2</sub>піримід.), 3.72 т (2H, CH<sub>2</sub>піримід.), 6.79 д (1H, Ar), 7.10 т (1H, Ar), 8.61 д (1H, Ar), 11.00 с (1H, NH).

### 3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих сполук використовували аналіз інгібування радикалів дифенілпікрілгідразиду (DPPH) згідно описаної методики [42]. До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону, додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год.

Величину поглинання визначали при 517 нм відносно контролю за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторах. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

$$I\% = \frac{A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{sample}} + A_{\text{DPPH}}} \cdot 100$$

де  $A_{\text{blank}}$  – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);  $A_{\text{sample}+\text{DPPH}}$  – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

$A_{\text{sample}}$  – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

## ВИСНОВКИ

1. В результаті виконання кваліфікаційної роботи було опрацьовано 38 літературних джерела, в яких проаналізовано інформацію про методи синтезу гідрованих піхідних імідазолу та піримідину, анельованих тiazольним циклом та їх біологічну активність.

2. Взаємодією 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **2** та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **4** із 5-заміщеними ізатинами синтезовано 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)заміщені імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они **6-9** та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они **10, 11**.

3. Перебіг реакцій контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії. Виділення та очистку вперше синтезованих речовин здійснювали методом перекристалізації та колонкової хроматографії.

4. Будову всіх синтезованих сполук підтверджено фізико-хімічним аналізом: даними ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - та мас-спектроскопією.

5. Дослідження вперше синтезованих сполук на біологічну активність показали, що 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)заміщені імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они проявляють помірну антиоксидантну дію.

6. Найвищу антиоксидантну активність проявляє (Е)-2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **9** з показником інгібування радикалів на рівні 79.1%.

7. Встановлено, що будова ізатинового фрагмента характеризується визначальним впливом на антиоксидантну активність, зокрема електронодонорні замісники в 5-положенні 2,3-дигідро-1*H*-індолдіонів послаблюють її, а введення електроноакцепторної  $\text{NO}_2$ - групи сприяє суттєвому її зростанню.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Н. Коваленко, Ю. Воловенко. Практичне застосування деяких конденсованих імідазолів . Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія. 2010, 48, 20-24.
2. В. Ш. Сабєров, К. О. Марічев, М. І. Короткіх, О. П. Швайка, Р. В. Родік, А. Б. Драпайло, Т. М. Пехтерева, О. З. Комаровська-Порохнявець, В. І. Лубенець, В. П. Новіков. Синтез і антимікробна активність прекарбенових та металокарбенових сполук ряду імідазолу . Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2014, 12, 2, 36-43.
3. M.P. Sadashiva, H. Mallesha, K.K. Murthy, K.S. Rangappa Enhancement in antimicrobial activity of 2-(phenyl)-3-(2-butyl4-chloro-1H-imidazolyl)-5-butylate isoxazolidine . Bioorgan. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 7, 1811-1814.
4. Грозав А. М. В. О. Черноус, А. О. Паламар, С. А. Демидовська, М. В. Вовк Синтез і протитуберкульозна активність [(імідазол-5-іл)метилєн] ізонікотиногідрозидів . Фармац. журн. 2012, 6, 61-66.
5. Gomha S. M., Edrees M. M., El-Arab E. E. Synthesis and Preliminary In-Vitro Cytotoxic Evaluation of Some Novel bis-Heterocycles Incorporating Thienothiophene. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2016, 54, 1, 641–647.
6. Салієва Л.М., Сливка Н.Ю., Васькевич Р.І., Вовк М.В. Синтез похідних 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу електрофільною циклізацією 3-аліл-2-тіоксоімідазолідин-4-онів. *Укр. хім. журн.* 2016, 82, 5-6, 64-68.
7. Салієва Л.М., Васькевич Р.І., Сливка Н.Ю., Вовк М.В. Синтез і структурна функціоналізація 6-заміщених 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-онів. *Журн. орг. фарм. хім.* 2018, 16, 2, 31-41.
8. Салієва Л.М., Васькевич Р.І., Сливка Н.Ю., Вовк М.В. Синтез і структурна функціоналізація 6-заміщених 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5-онів. *Журн. орг. фарм. хім.* 2018, 16, 2, 31-41.

9. Britsun V.N., Lozinskii M.O. Synthesis of 2-Aryl-2,3-dihydro-4H-[1,3]thiazino[3,2-*a*]benzimidazol-4-ones and 7-Aryl-2,3,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-*b*]-1,3-thiazin-5-ones. *Chem Heterocyclic Comp*, 2003, 39, 7, 960-964.
10. Wang J., Sun Z. One-Pot Synthesis of Cyclic Isothioureas *Synlett*, 2021, 32, 17, 1751-1756.
11. Chen D., Wu J., Yang J., Huang L., Xiang Y., Bao W. Cascade syntheses of aza[2,1-*b*][1,3]benzothiazinone heteropolycyclic compounds from cyclic thiourea catalyzed by Cu (I). *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 52, 7104-7107.
12. Akbarzadeh M., Bakavoli M., Eshghi H., Shiri A. Synthesis of Novel Derivatives of (Benz)Imidazo[2,1-*b*]Pyrimido[4,5-*d*][1,3]Thiazine. *Chem Research.* 2017, 41, 12, 730-733.
13. Kieć-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J., Müller C.E., Schumacher B., Pękala E., Szymańska E. Imidazo-thiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2001, 36(5), 407–19.
14. Guerrab W., Chung I.M., Kansiz S., Mague J.T., Dege N., Taoufik J., et al. Synthesis, structural and molecular characterization of 2,2-diphenyl-2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-3-one. *Journal of Molecular Structure.* 2019. 1197, 369–76.
15. Ghanbari M.M., Yavari I., Batta G. Reaction of alkyl isocyanides and dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of 5,5-diaryl thiohydantoin. Synthesis of functionalized imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines. *Journal of Sulfur Chemistry.* 2014, 35(3), 312–7. doi: 10.1080/17415993.2013.879308.
16. Ghanbari M.M., Yamali M., Batta G. Solvent-free, mild, facile, and rapid one-pot three-component synthesis of some novel imidazo[2,1-*b*]naphtho[1,2-*e*][1,3]thiazin-10-ones using *p*-TSA. *J Sulfur Chem.* 2014, 35, 4, 394-398.
17. Hamad Elgazwy A.S.S., Atta-Allha S.R., Keshk S.M.A.S. Synthesis of 5-spirocyclohexyl-2,4-dithiohydantoin derivatives: a potential anti-leishmaniasis agent. *Monatsh Chem.* 2009, 140, 2, 243–9.

18. Kieć-Kononowicz K., Karolak-Wojciechowska J., Müller C.E., Schumacher B., Pękala E., Szymańska E. Imidazo-thiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2001, 36, 5, 407–19.
19. Rempel V., Atzler K., Behrenswerth A., Karcz T., Schoeder C., Hinz S., et al. Bicyclic imidazole-4-one derivatives: a new class of antagonists for the orphan G protein-coupled receptors GPR18 and GPR55. *Med Chem Commun*. 2014, 5, 5, 632–49.
20. Magd-El-Din A.A. Synthesis of Potent Antitumor Oxo Quinazoline, Pyrazole and Thiazine Derivatives. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2012. 6, 3, 675–685.
21. Huang L., Yang J., Xu L., Wu X., Yu L., Bao W., Chen D. Facile Access to Polycyclic Fused Azo[2,1-*b*][1,3]benzothiazinone via Iron-Catalyzed Cascade Reaction. *Heteroatom Chem*. 2015, 26, 5, 361-366.
22. Sekar R., Srinivasan M., Marcelis A.T.M., Sambandam A. S-arylation of mercaptobenzimidazoles using Cu (I) catalysts-experimental and theoretical observations. *Tetrahedron*. 2011, 52, 26, 3347-3352.
23. Liu J., Xue Z., Zeng Z., Chen Y., Chen G. Copper-Mediated Tandem C (sp<sup>2</sup>)-H Sulfenylation and Annulation of Arenes with 2-Mercaptoimidazoles: Regio- and Site-selective Access to Polycyclic Fused. *Adv Synth Cat*. 2016, 358, 23, 3694-3699.
24. Kieć-Kononowicz K. Imidazo-thiazine, -diazinone and -diazepinone derivatives. Synthesis, structure and benzodiazepine receptor binding / *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. 36, 5, 407–419.
25. Wang Z., Yu B., Zhang X., Sun X., Bao W. Copper-Catalyzed Cascade Acylation/Coupling Cyclization Process for the Synthesis of Polycyclic Fused Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinones. *Chinese J Chem*. 2011, 29, 12, 2775-2780.
26. Nikolova I., Slavchev I., Ravutsov M., Dangalov M., Nikolova Y., Zagranjarska I., et al. Anti-enteroviral activity of new MDL-860 analogues:

Synthesis, *in vitro/in vivo* studies and QSAR analysis. *Bioorganic Chemistry*. 2019, 85, 487–97.

27. Hamama W.S., Waly M.A., El-Hawary I.I., Zoorob H.H. Utilization of 2-Chloronicotinonitrile in the Syntheses of Novel Fused Bicyclic and Polynuclear Heterocycles of Anticipated Antitumor Activity. *Journal of Heterocyclic Chem.* 2016, 53, 3, 953–7.

28. Ashok M., Holla B.S., Kumari N.S. Convenient one pot synthesis of some novel derivatives of thiazolo[2,3-*b*]dihydropyrimidinone possessing 4-methylthiophenyl moiety and evaluation of their antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. 42, 3, 380–385.

29. Viveka S., Dinesha, Shama P., Naveen S., Basavarajaswamy G., Rao K.P., Sreenivasa M.Y. One pot synthesis of thiazolo[2,3-*b*]dihydropyrimidinone possessing pyrazole moiety and evaluation of their anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Medicinal Chemistry Research*. 2017. 27, 1, 171–185.

30. Viveka S., Dinesha, Shama P., Naveen S., Lokanath N.K., Nagaraja G.K. Design, synthesis, anticonvulsant and analgesic studies of new pyrazole analogues: a Knoevenagel reaction approach. *RSC Advances*. 2015. 5, 115, 94786–94795.

31. Khalilpour A., Asghari S., Pourshab M. Synthesis and Characterization of Novel Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine Derivatives and Evaluation of Antioxidant and Cytotoxic Activities. *Chemistry & Biodiversity*. 2019. 16, 5, e1800563.

32. Sekhar T., Thriveni P., Venkateswarlu A., Daveedu T., Peddanna K., Sainath S.B. One-pot synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives, their cytotoxic evaluation and molecular docking studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2020. 231, 118056.

33. Djukic M., Fesatidou M., Xenikakis I., Geronikaki A., Angelova V.T., Savic V., Pasic M., Krilovic B., Djukic D., Gobeljic B., Pavlica M., Djuric A., Stanojevic I., Vojvodic D., Saso L. In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chem Biol Interact*. 2018, 25, 286, 119-131.



34. Mihaela S., Oancea S. Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants*. 2022, 11, 4, 638.
35. Khalilpour A., Asghari S., Pourshab M. Synthesis and Characterization of Novel Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine Derivatives and Evaluation of Antioxidant and Cytotoxic Activities. *Chemistry & Biodiversity*. 2019, 16, 5, e1800563.
36. Sekhar T. One-pot synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives, their cytotoxic evaluation and molecular docking studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2020, 231, C. 118056.
37. Brand-Williams W., Cuvelier M., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT - Food Sci Technol*. 1995, 28, 25-30.
38. Шкумат А. П. Основи синтезу органічних речовин і створення матеріалів. Лабораторний практикум вибіркового курсу: Навчальний посібник для студентів хімічного факультету. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2008. 312 с.