

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

ДАВИДЮК ДАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

**СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ 2-АРИЛІДЕН-6,7-
ДИГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПІРИМІДИНІВ**

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

САЛІЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,

кандидат хімічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

від _____ 2025 р.

Завідувач кафедри

проф. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК – 2025

АНОТАЦІЯ

Давидюк Д.В. Синтез та вивчення біологічної дії 2-ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинів. Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2025 р.

Робота присвячена синтезу структурно модифікованих 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинів та вивченню їх біомедичного потенціалу.

Рекцією циклоконденсації комерційно доступного тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону із метил 2-бромацетатом у розчині спирту синтезовану вихідну сполуку 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он з виходом 77%.

Положення 2 тіазоло[3,2-*a*]піримідинового ядра використано в ролі активної метиленової компоненти у конденсації Кневенагеля із низкою ароматичних альдегідів, що дозволило одержати відповідні 2-ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідини.

Методами біоскринінгу синтезованих сполук встановлено, що вони проявляють антибактеріальну дію відносно штамів відносно штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, а також протигрибкову дію відносно *Candida albicans* із значеннями мінімальної інгібуючої концентрації 31.25-125 мг/мл.

У ході роботи здійснено оцінку антиоксидантного потенціалу 2-ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинів та встановлено, що вони здатні поглинати 50.0-63.8% вільних радикалів.

За допомогою онлайн-програми GUSAR прогнозовано гостру токсичність 2-ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинів на прикладі гризунів.

З'ясовано, що синтезовані сполуки належать до 4 класу токсичності за проектом ОЕСР та є малотоксичними.

Ключові слова: циклоконденсація, конденсація Кневенагеля, тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіон, 2-ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-

a]піримідини, антимікробна активність, антиоксидантна активність, гостра токсичність.

SUMMARY

Davydiuk D.V. Synthesis and study of biological action of 2-arylidene-6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines. Specialty 226 “Pharmacy, Industrial Pharmacy.” - Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

The work is devoted to the synthesis of structurally modified 6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines and the study of their biomedical potential.

The starting compound 6,7-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-2(1*H*)-one with methyl 2-bromoacetate in alcohol solution was synthesized in 77% yield by the cyclocondensation reaction of commercially available tetrahydropyrimidin-2(1*H*)-thione .

The position 2 of the thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine nucleus was used as an active methylene component in the Knevenagel condensation with a number of aromatic aldehydes, which allowed to obtain the corresponding 2-arylidene-6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines.

The bioscreening methods of the synthesized compounds showed that they exhibit antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains, as well as antifungal activity against *Candida albicans* with a minimum inhibitory concentration of 31.25-125 mg/mL.

The antioxidant potential of 2-arylidene-6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines was evaluated and it was found that they are able to scavenge 50.0-63.8% of free radicals.

The acute toxicity of 2-arylidene-6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines was predicted using the online program Gusar on the example of rodents.

It was found that the synthesized compounds belong to the 4th class of toxicity according to the OECD project and are low toxic.

Key words: cyclocondensation, Knevenagel condensation, tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione, 2-arylidene-6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, antimicrobial activity, antioxidant activity, acute toxicity.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТІАЗОЛО[3,2-<i>a</i>]ПІРИМІДИНІВ (літературний огляд)	8
1.1. Реакції циклоконденсації піримідин-2-тіонів із моногалогенопохідними	8
1.2. Реакції циклоконденсації піримідин-2-тіонів із дигалогенопохідними	16
1.3. Біологічно-активні тiazоло[2,3- <i>a</i>]піримідини	18
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ 2-АРИЛІДЕН-6,7-ДИГІДРОТІАЗОЛО[3,2-<i>a</i>]ПІРИМІДИНІВ (обговорення результатів)	23
2.1. Синтез 6,7-дигідро-2 <i>H</i> -тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідин-3(5 <i>H</i>)-ону	23
2.2. Синтез 2-ариліден-6,7-дигідро-2 <i>H</i> -тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідин-3(5 <i>H</i>)-онів	26
2.3. Оцінка антимікробної дії 2-ариліден-6,7-дигідро-2 <i>H</i> -тіазоло[3,2- <i>a</i>]-піримідин-3(5 <i>H</i>)-онів	32
2.4. Оцінка антиоксидантної дії 2-ариліден-6,7-дигідро-2 <i>H</i> -тіазоло[3,2- <i>a</i>]-піримідин-3(5 <i>H</i>)-онів	33
2.5. Прогнозування гострої токсичності 2-ариліден-6,7-дигідро-2 <i>H</i> -тіазоло- [3,2- <i>a</i>]піримідин-3(5 <i>H</i>)-онів	34
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	37
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.	37
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.	37
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.	38
3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.4.	39
ВИСНОВКИ	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42
ДОДАТОК А	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

PTSA – *n*-толуенсульфо кислота

PPA – поліфосфорна кислота

ДМФА – *N,N*-диметилформамід

МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація

МФсК – мінімальна фунгістатична концентрація

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація

DRPH – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил

TMS – тетраметилсилан

Спектр ЯМР (^1H) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H

Спектр ЯМР (^{13}C) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

ДМСО- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

δ – хімічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

J – константа спин-спінової взаємодії

т.топл – температура топлення

ВСТУП

Актуальність теми. В хімічному просторі азотовмісних конденсованих структур важлива роль як ключових платформ для синтетичних цілей та біомедичних досліджень відводиться азоло-азиновим системам. Серед їх різноманіття на особливу увагу заслуговують похідні на основі привілейованого в медичній хімії тiazоло[3,2-*a*]піримідинового скафолда, які характеризуються широким спекром біологічної дії [1]. Зокрема, тiazолопіримідинове ядро є ключовим фрагментом структури антидепресантів ритансерин та сетоперон [2]. Крім цього, серед похідних тiazоло[3,2-*a*]піримідину знайдено інгібітори казеїнкінази 2 (PKCK2) [3] та діацилгліцеролкінази (DG) [4], потенційні протидіабетичні [5] та анти-BII-1 [6] агенти, а також сполуки із протипухлинною [7], протизапальною [8], антиноцицептивною [9], кардіотонічною, інотропною, гіпотензивною [10] активностями. Саме тому надзвичайно актуальним є пошук структурно нових тiazолопіримідинів, які проявляють більш ефективні та менш токсичні властивості, з меншою здатністю до формування мікробної резистентності.

Мета і завдання даної роботи: здійснити спрямовану структурну модифікацію тiazоло[3,2-*a*]піримідинового ядра ариліденовими фармакофорами та здійснити оцінку антимікробної та антиоксидантної активностей синтезованих похідних, спрогнозувати гостру токсичність 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тiazоло[3,2-*a*]піримідинів.

Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати наступні завдання:

- провести синтез вихідної сполуки 6,7-дигідро-2*H*-тiazоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону;
- здійснити структурну модифікацію тiazолопіримідинового ядра та синтезувати 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тiazоло[3,2-*a*]піримідини;
- провести біоскринінг антибактеріальної та протигрибкової активностей новостворених сполук;

- здійснити оцінку антиоксидантного потенціалу 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідинів;
- провести прогнозування гострої токсичності одержаних похідних.

Об'єкти дослідження: (Z)-2-(3-флуоробензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он, (Z)-2-(2-гідрокси-4-хлоробензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]-піримідин-3(5*H*)-он, (Z)-2-(4-гідрокси-5-метокси-2-нітробензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он.

Предмет дослідження – реакція циклоконденсації, конденсація Кневенагеля, ЯМР ¹H- та ¹³C- спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз, аналіз інгібування DPPH, аналіз чутливості синтезованих сполук до бактерій *Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 і *Escherichia coli* ATCC 25928 та грибів роду *Candida albicans* ATCC 885/653, *Aspergillus niger* К 9, онлайн-прогнозування гострої токсичності.

Елементи наукової новизни – вперше синтезовано низку 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідинів, структури яких надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом; досліджено антимікробну активність синтезованих похідних щодо референс-штамів бактерій та грибів; оцінено антиоксидантну активність 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідинів на предмет інгібування вільних радикалів DPPH; спрогнозовано гостру токсичність отриманих сполук.

Апробація результатів та публікацій: результати роботи представлені на 85 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 2025).

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПІРИМІДИНІВ

(літературний огляд)

1.1. Реакції циклоконденсації піримідин-2-тіонів із моногалогенопохідними

Простим та ефективним способом побудови тiazоло[3,2-*a*]піримідинового ядра є циклоконденсація піримідин-2-тіонів із алкіл галогенідами. Так, реакцією функціоналізованих 2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідинів **1** та пропаргіл броміду **2a** у киплячому спирті за присутності основи отримано бібліотеку функціоналізованих 5-арил-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **3** (схема 1.1.1.). [11]

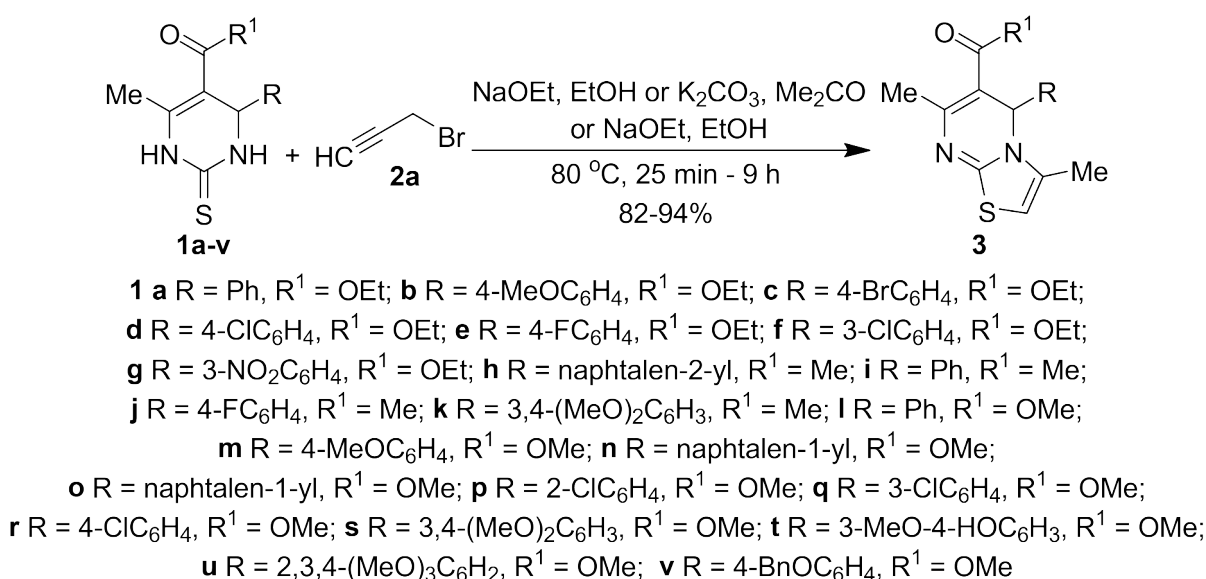


Схема 1.1.1.

Мікрохвильовий варіант даного методу був опробований на прикладі 2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **5** та 5,6-дизаміщеного аналога **7**. Взаємодією 2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **1a** з пропаргіл бромідом **2a** отримано 3-метил-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-он **6**, тоді як реакція 5,6-дизаміщеного похідного **7** із пропаргіл бромідами **2** протікала не селективно з утворенням двох регіоізомерів **8** та **9** (схема 1.1.2.). [12].

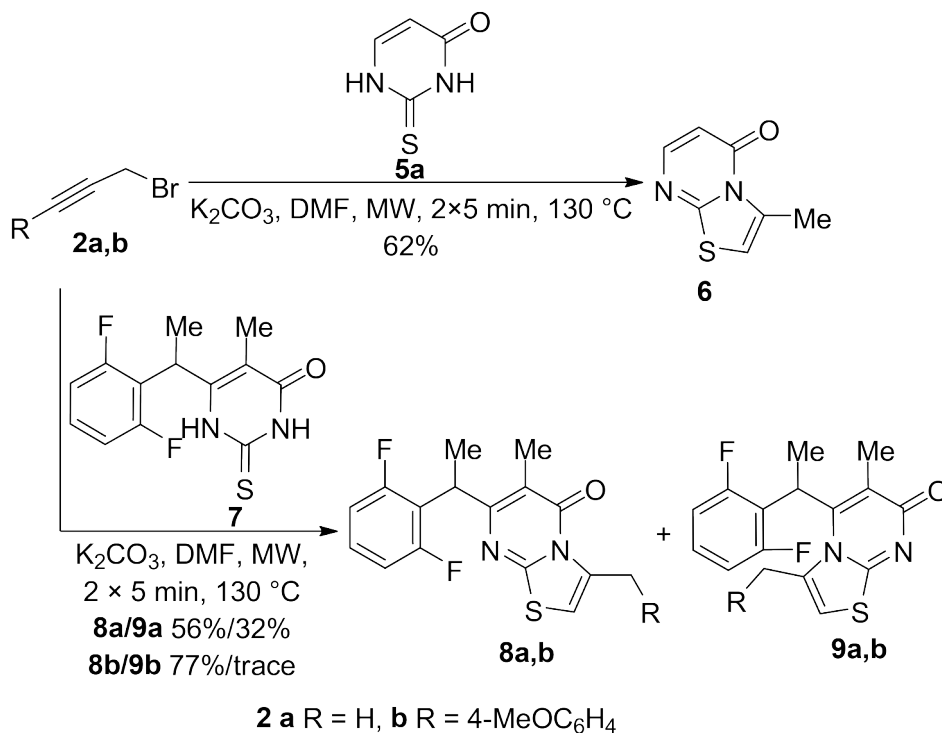


Схема 1.1.2.

Зручним способом одночасного конструювання тiazолопіримідинового ядра та його функціоналізації є циклоконденсація 2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів **1** з ацил бромідами **10** (схема 1.1.3.). [13].

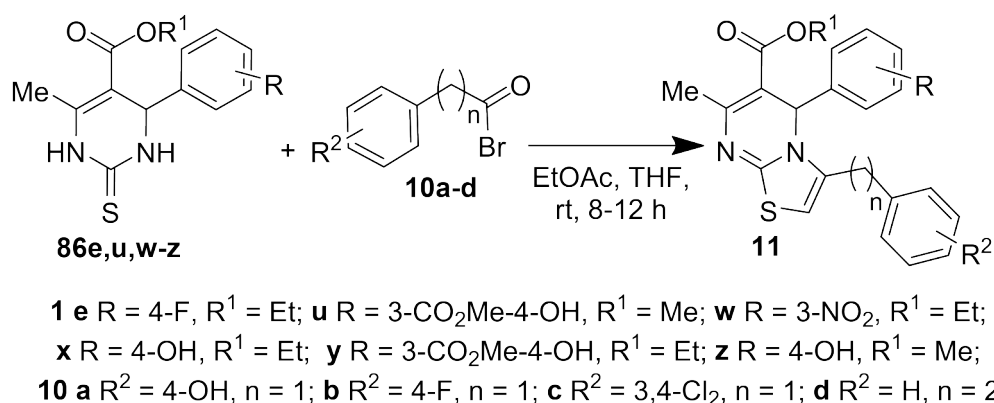


Схема 1.1.3.

Синтез 3-заміщених 6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a]піримідинів **12** реалізовували шляхом циклоконденсації тетрагідропіримідин-2(1H)-тіону **11** із фенацил бромідами **10** при кип'ятінні у спирті з подальшою нейтралізацією NaHCO₃ до вільної основи **13a** [14] або у киплячому етанолі за присутності системи I₂/PTSA [15] (схема 1.1.4.). Автори [16] для отримання 3-заміщеного

6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідину **13b** використали нуклеофільне заміщення α - λ^3 -йоданілкетонів **14** тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіоном **11** у присутності триетиламіну (схема 1.1.4.).

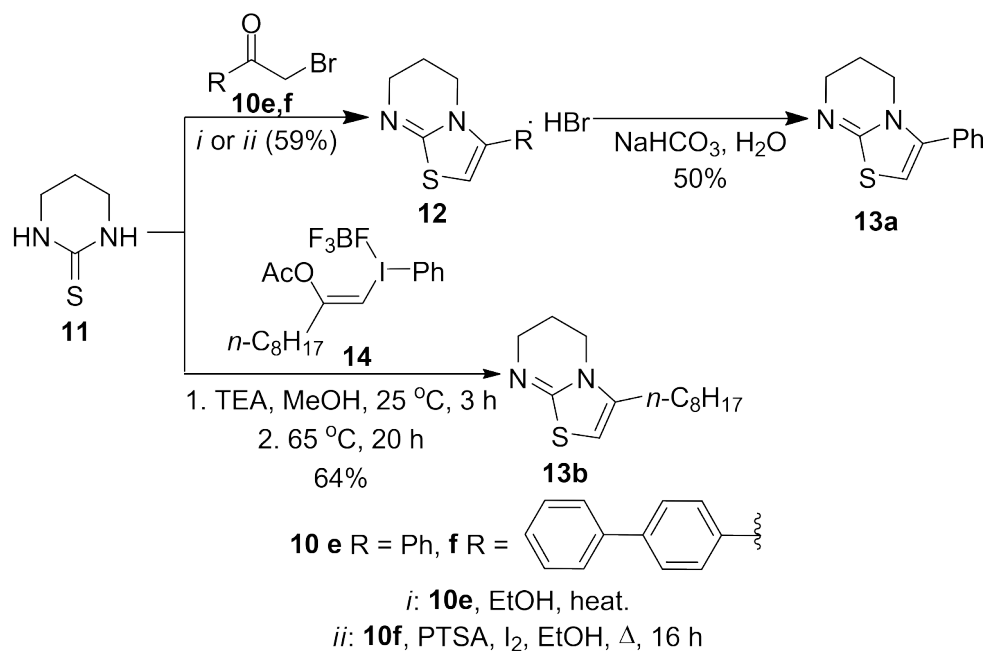


Схема 1.1.4.

Простий метод отримання 2-ацетил-3,7-диметил-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону **17** включає алкілювання 6-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **5b** 3-хлорпентан-2,4-діоном **15** та подальшу регіоселективну циклізацію проміжної сполуки **16** каталітичними кількостями PTSA до цільового продукту **17** (схема 1.1.5.). [17]. Синтез ізомерного тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-ону **20** реалізовано двома шляхами – алкілюванням піримідин-2-тіону **18** 3-хлорпентан-2,4-діоном **15** з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією при обробці оцтовим ангідридом та одностадійною циклоконденсацією вихідних сполук у киплячому піридині за присутності KOH (схема 1.1.5.). [18].

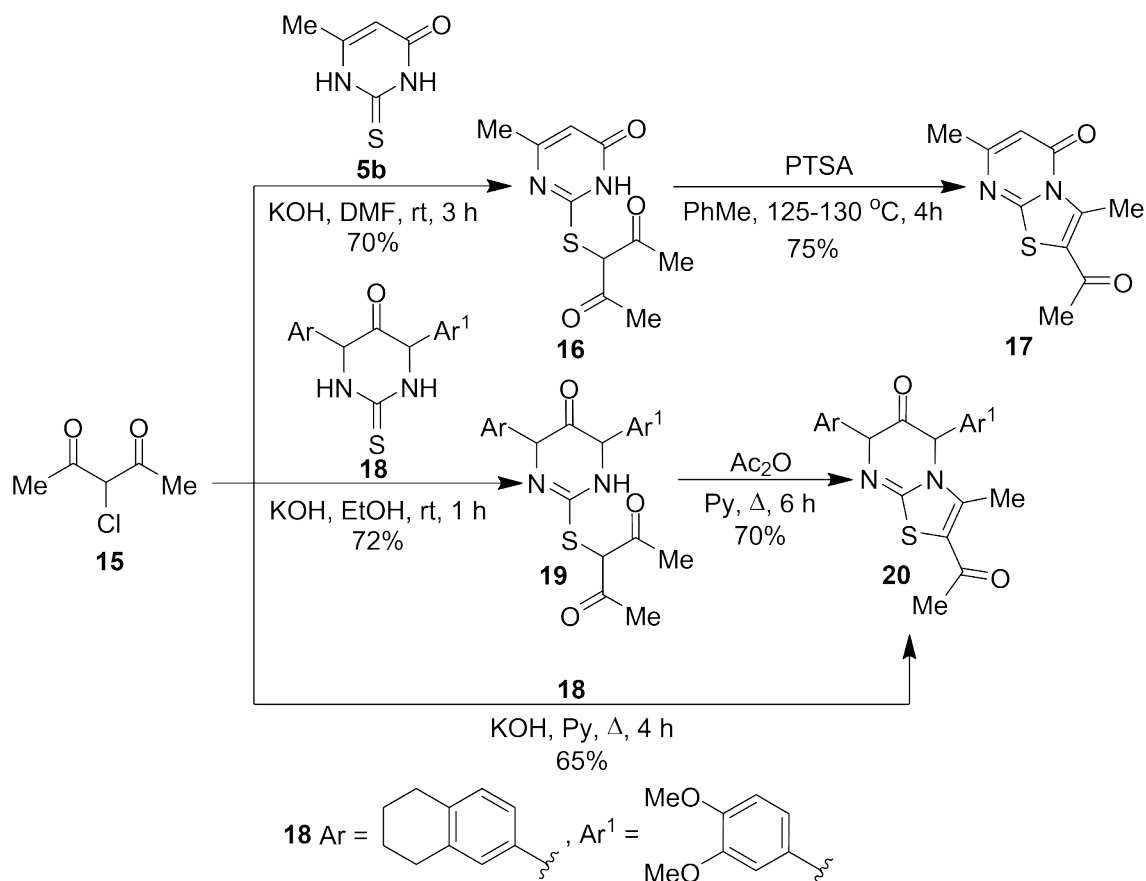
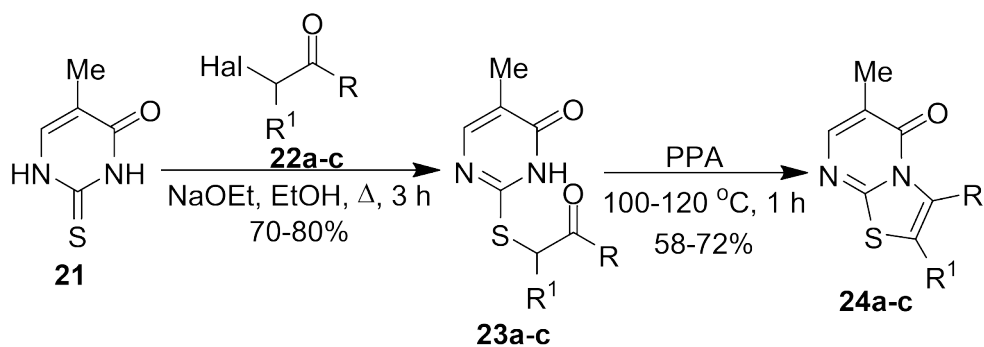


Схема 1.1.5.

5-Метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-он **21** опробовано у реакціях із α -галогенокетонами **22** та отримано відповідні *S*-алкільовані похідні **23**. Внутрішньомолекулярна циклізація останніх під дією поліфосфорної кислоти (PPA) дала заміщені тіазоло[3,2-*a*]піримідини **24** (схема 1.1.6.). [19].



22 a R = Ph, R¹ = H, Hal = Br; **b** R = Me, R¹ = COMe, Hal = Cl; **c** R = Me, R¹ = H, Hal = Cl
23-24 a R = Me, R¹ = H; **b** R = Ph, R¹ = H; **c** R = Me, R¹ = COMe

Схема 1.1.6.

Менш вивченим підходом до синтезу 3-амінотіазоло[3,2-*a*]піримідин-2-карбонітрилів **26-27** є реакція піримідин-2-тіонів із бромомалонітрилом **25**. У статті [19] досліджено гетероциклізацію реагенту **25** із 5-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-оном **21** при кип'ятінні у спирті за присутності KOH, тоді як реакція тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **11** з бромомалонітрилом **25** легко протікає за кімнатної температури (схема 1.1.7.). [20].

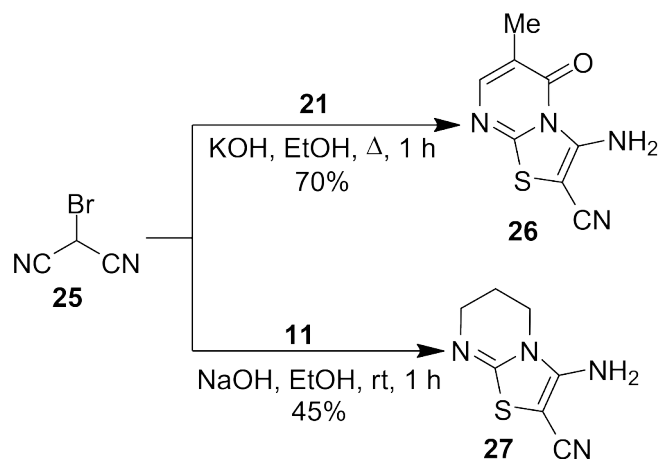


Схема 1.1.7.

Найпоширенішим методом синтезу тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-онів є циклоконденсація піримідин-2-тіонів із α-галогенокарбоновими кислотами. У такому перетворенні з хлороцтовою кислотою **27** опробовано 4,6-діарил-3,4-дигідропіримідин-2-тіон **28**, [21] 4,6-діарил-2-тіоксотетрагідропіримідин-5(2*H*)-он **18** [18] та тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіон **11** [22] (схема 1.1.8.).

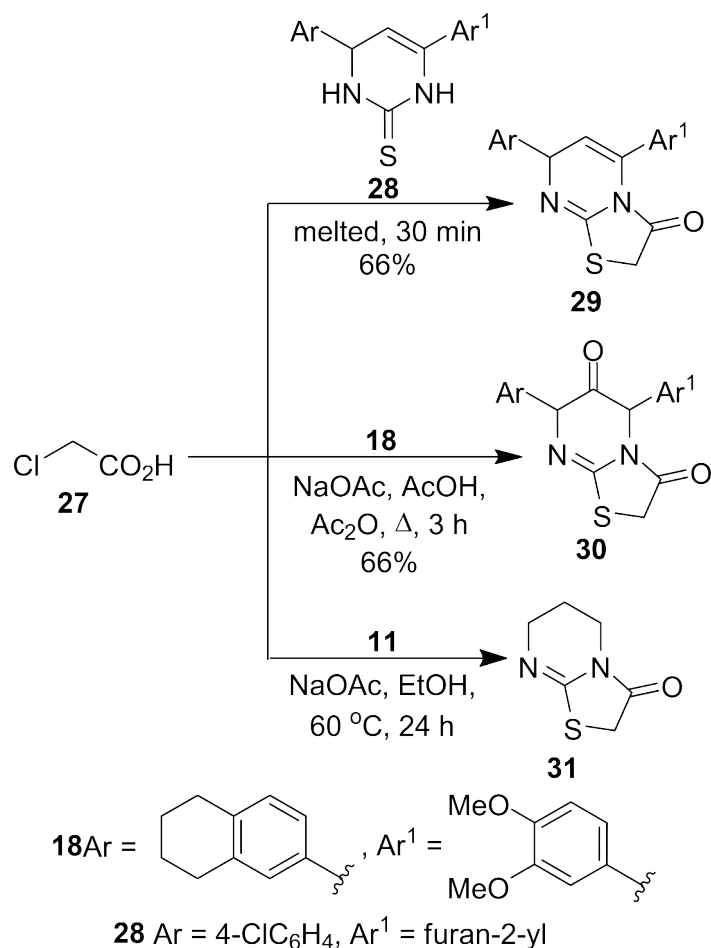


Схема 1.1.8.

Взаємодією бромоцтової кислоти **32a** з етил 6-метил-4-феніл-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатом **1a** отримано етил 7-метил-3-оксо-5-феніл-3,5-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилат **33**, [1] а 2-бромпропанової кислоти **32b** з 4,6-діарил-2-тіоксотетрагідропіримідин-5(2*H*)-оном **18** – 5,7-діарил-2-метил-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3,6(5*H*,7*H*)-діон **34** [23] (схема 1.1.9.).

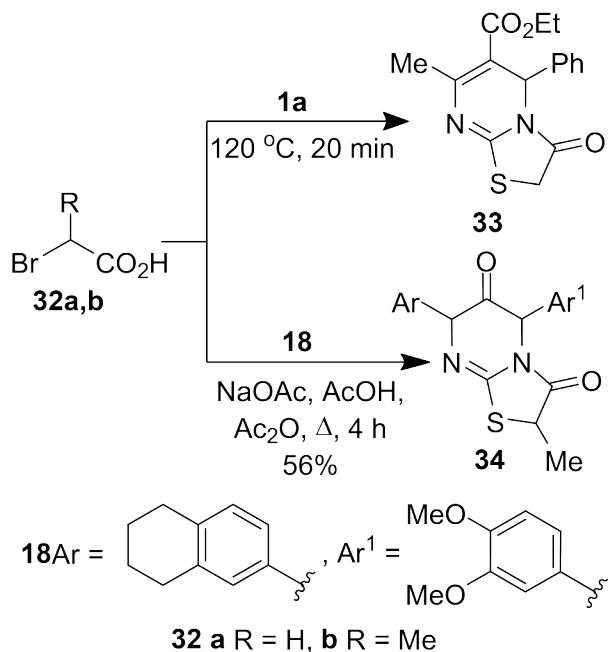


Схема 1.1.9.

У роботі [24] описано двостадійний метод синтезу етил 7-метил-3-оксо-5-арил-3,5-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилатів **37** шляхом алкілювання етил 6-метил-4-арил-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилатів **1f**, **35a,b** 2-хлоропропановою кислотою **32c** та подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією алкільованих продуктів **36** у присутності оцтового ангідриду (схема 1.1.10.).

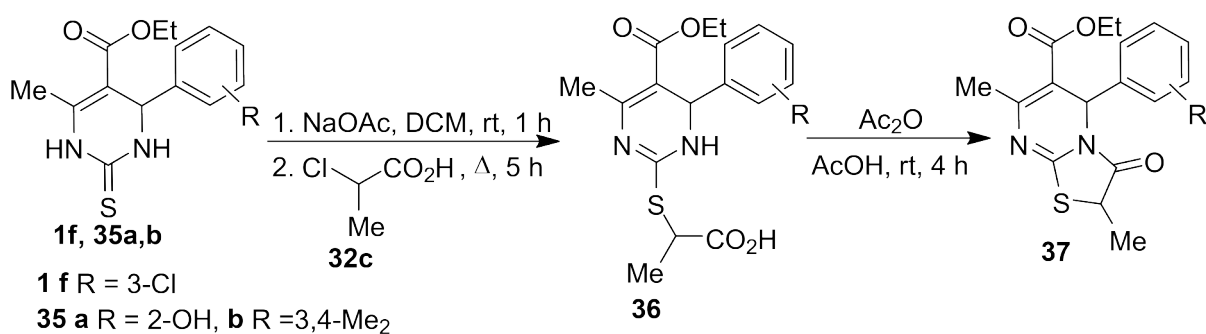
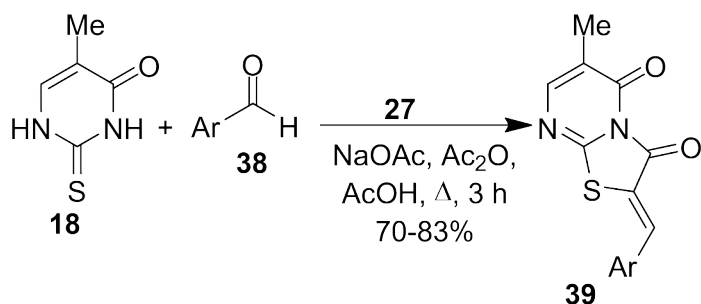


Схема 1.1.10.

Однореакторні трикомпонентні реакції піримідин-2-тіонів, хлороцтової кислоти та (гетеро)ароматичних альдегідів є зручним та ефективним способом одночасного конструювання тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-онів та їх функціоналізації ариліденовими фрагментами. Обробка 5-метил-2-тіоксо-2,3-

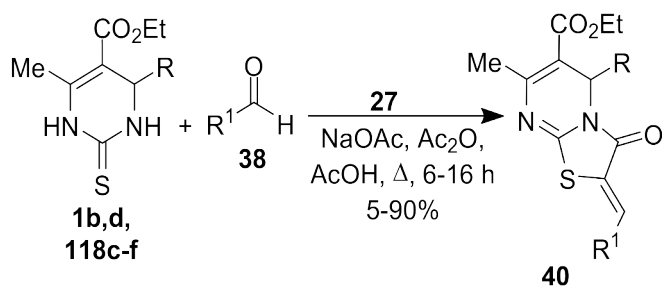
дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **18** сумішню хлороцтової кислоти **27**, оцтового ангідриду та альдегідів **38** в оцтовій кислоті, що містить безводний NaOAc, дала 2-арилідентіазоло[3,2-*a*]піримідин-3,5-діони **39** (схема 1.1.11.). [19].



38 Ar = 4-MeOC₆H₄, Ar = 4-ClC₆H₄, Ar = 3-HO-4-MeOC₆H₃, Ar = thiophen-2-yl

Схема 1.1.11.

Аналогічні реакційні умови були використані для створення комбінаторної бібліотеки етил 2-ариліден-7-метил-3-оксо-2,3-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилатів **40** – потенційних інгібіторів протеїнкінези CK2 (схема 1.1.12.). [3].



1 b R = 4-MeOC₆H₄, **d** R = 4-ClC₆H₄,

35 c R = 3-MeO-4-HOC₆H₄, **d** R = furan-2-yl, **e** R = furan-3-yl, **f** R = pyridin-3-yl

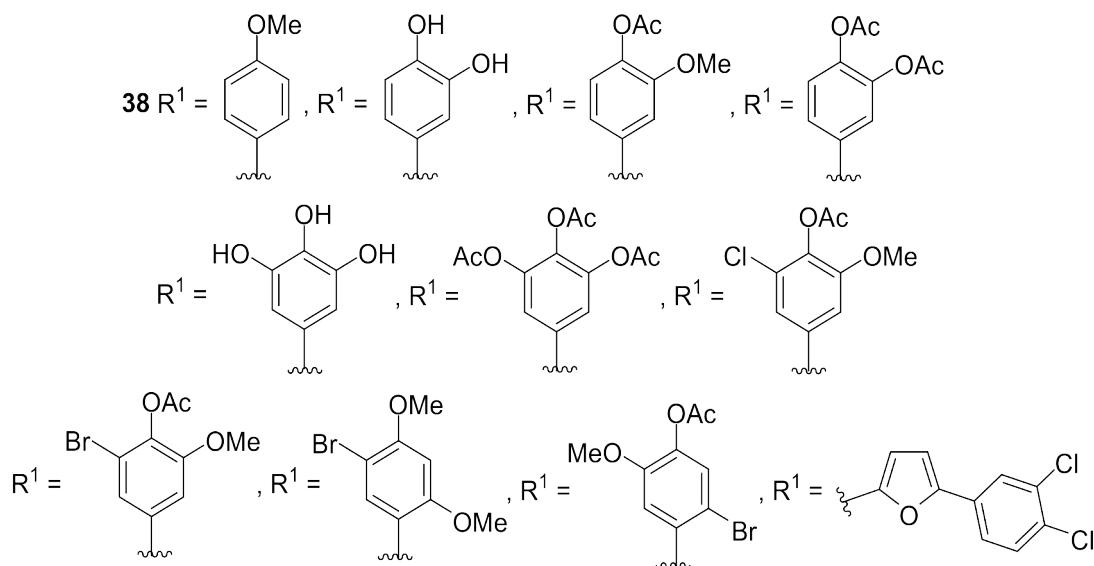


Схема 1.1.12.

1.2. Реакції циклоконденсації піримідин-2-тіонів із дигалогенопохідними

Реакції циклоконденсації піримідин-2-тіонів з 1,2-дигалогеналканами використовують для синтезу тіазоло[3,2-*a*]піримідинової системи з насиченим тіазольним циклом. Так, взаємодією 6-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **5b** з 1,2-дихлоретаном у розчині ДМФА за присутності КОН отримано 7-метил-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5(3*H*)-он **41** (схема 1.2.1.). [17] Натомість, аналогічна реакція 4-оксо-6-арил-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідропіридин-5-карбонітрилів **42** протікала у системі K₂CO₃-ДМФА (схема 1.2.1.). [25].

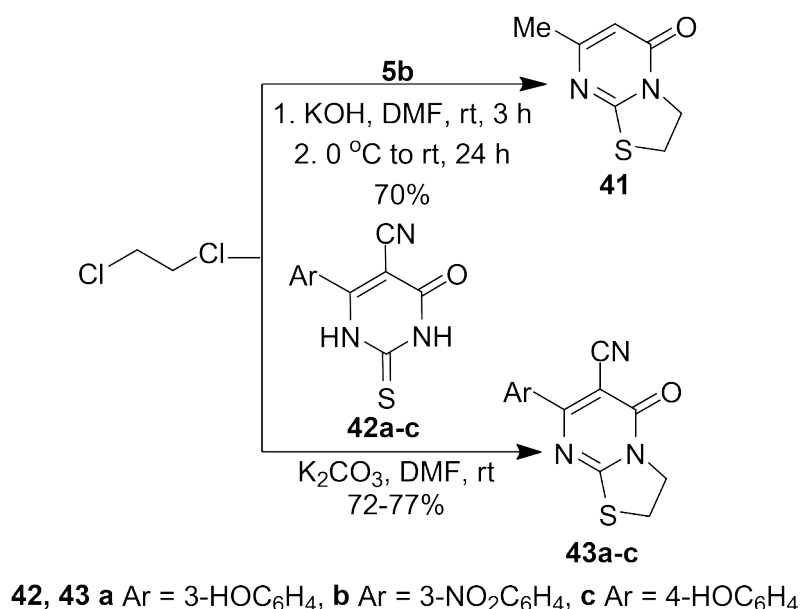


Схема 1.2.1.

Неочікуваним виявився результат реакції 5-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **44** із 2,6-дифтор-4-метоксифенілбороновою кислотою **45**, у якій замість очікуваного *S*-арилпіримідинону отримано продукт циклоконденсації 1,2-дихлоретану та вихідного піримідин-2-тіону (схема 1.2.2.). [26].

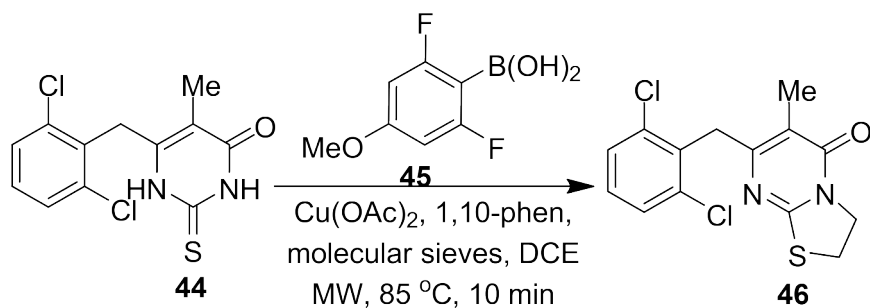


Схема 1.2.2.

Циклоконденсацією тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **11** із 1,2-диброметаном у киплячому спирті за присутності Na_2CO_3 синтезовано 2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин **47** – органокаталітичний нуклеофіл з YCl_3 (ITU/YCl_3), що використовувалося для гомо- та кополімеризаціях (схема 1.2.3.). [27].

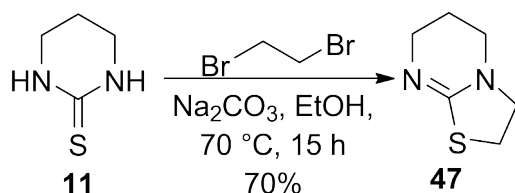
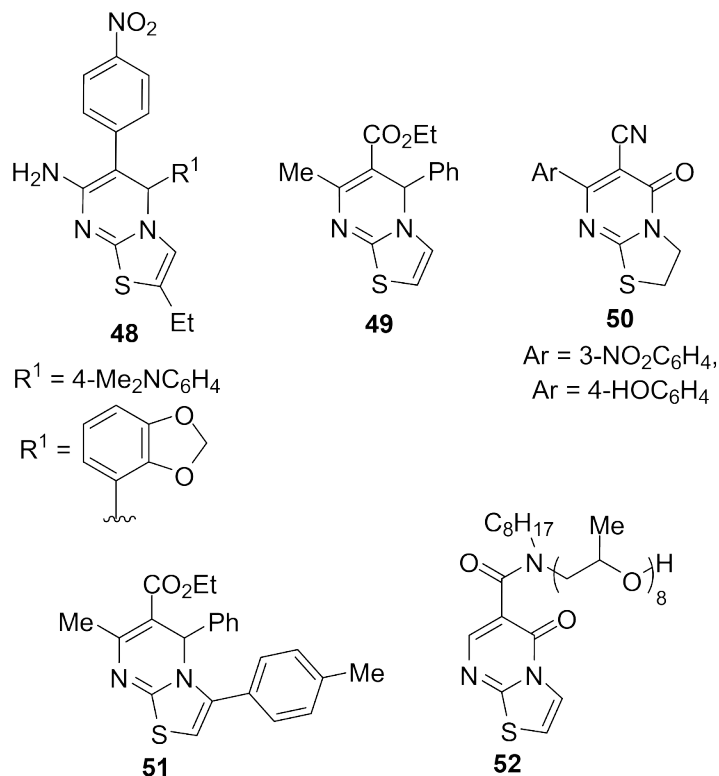


Схема 1.2.3.

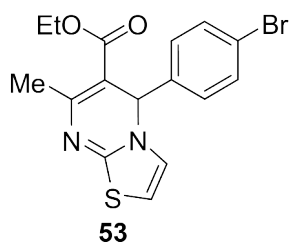
1.3. Біологічно-активні тіазоло[2,3-*a*]піримідини

Функціоналізовані тіазоло[2,3-*a*]піримідини є привабливими об'єктами для біомедичних досліджень. Так, серед похідних цього класу знайдено низку сполук, що характеризуються багатообіцяючими антибактеріальною та протигрибковою активностями. Проведений скринінг антибактеральної дії сполук типу **48** встановив похідні, що характеризуються активністю проти грам-негативної бактерії *Pseudomonas aeruginosa* на рівні медичного препарату тетрацикліну ($\text{MIC} = 6.25 \text{ мкг/мл}$). [28]. Етил 7-метил-5-феніл-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилат **49** відзначається антибактеріальною дією відносно грам-позитивних бактерій *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis* та грам-негативних бактерій *Salmonella typhimurium*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*. [5]. Похідні тіазолопіримідину **50**, що містять 3-нітрофенільну або 4-гідроксифенільну групи, виявляють широкий спектр антибактеріальної

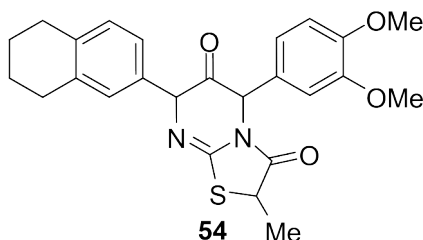
активності відносно грам-позитивних бактерій *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* та грам-негативних бактерій *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. [25]. Етил 7-метил-5-феніл-3-(*n*-толіл)-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилат **51** інгібує ріст грам-позитивної бактерії *Bacillus cereus*. [1]. В свою чергу, модифікований тіазоло[2,3-*a*]піримідин **52** [29] продемонстрував високу активність відносно грам-позитивної бактерії *Staphylococcus aureus*.



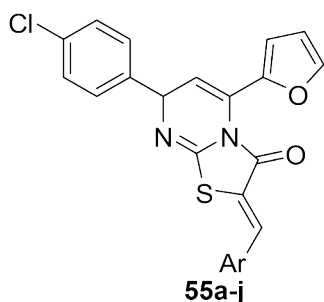
Серед сполук типу **53** ідентифіковано похідну із антидіабетичним потенціалом, що знижує концентрацію глюкози у плазмі кворі мишей до 25 mg/DL, тоді як використаний для контролю медичний препарат глібенкламід демонструє зниження до 98 мг/дл. [5].



5-(3,4-Диметоксифеніл)-2-метил-7-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл)-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3,6(5*H*,7*H*)-діон **54** характеризується чудовою противірусною активністю та інгібує вірус герпесу HSV-1 на 90% за концентрації 2 мкг/мл та на 100% при 5 мкг/мл. [23].

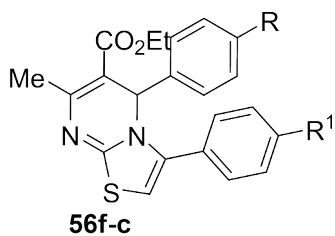


2-Арилідентіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-они **55** оцінювали на антиноцицептивну активність методом відсмикування хвоста, протизапальну активність за допомогою тесту на набряк лапи, викликаний каррагинаном та визначали їх індекс ульцерогенності. Проведений біоскринінг продемонстрував, що похідні із замісниками у 4 положенні бензенового ядра (Me, OH, F, Cl, Br, NO₂) відзначаються значною антиноцицептивною та протизапальною дією. Так, 2-(4-фторбензиліден)-7-(4-хлорфеніл)-5-(фуран-2-іл)-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(7*H*)-он **55g** характеризується широким спектром протизапальної та антиноцицептивної активності з меншою ульцерогенністю. [9].



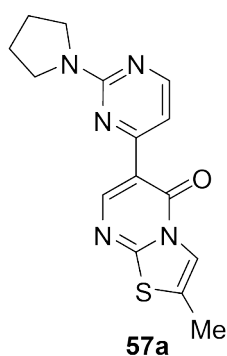
55 a Ar = Ph, **b** Ar = 2-MeC₆H₄, **c** Ar = 2-HOC₆H₄,
d Ar = 2-NO₂C₆H₄, **e** Ar = 4-MeC₆H₄, **f** Ar = 4-HOC₆H₄,
g Ar = 4-FC₆H₄, **h** Ar = 4-ClC₆H₄, **i** Ar = 4-BrC₆H₄, **j** Ar = 4-NO₂C₆H₄

Бібліотеку 3,5-діарил-7-метилтіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилатів **56** протестовано на предмет антиексудативної активності. Встановлено, що похідні **56a,c** продемонстрували поступове збільшення їх протизапальної активності, досягаючи максимуму через 5 годин порівняно з індометацином. При тестування анальгетичної активності сполук **56** виявлено максимальну активність після 5 годин ін'єкції для похідних **56b,c** порівняно з аспірином. Знайдено, що їх LD₅₀, визначена на мишах, є нетоксичною до >1 г/кг, тоді як LD₅₀ аспірину становить 533 мг/кг. [1].

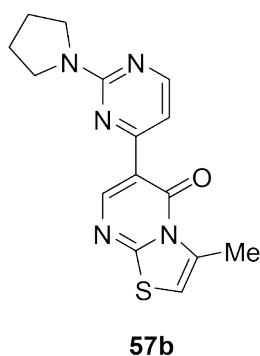


- a** R = H, R¹ = Cl,
b R = H, R¹ = Me,
c R = Me, R¹ = OMe

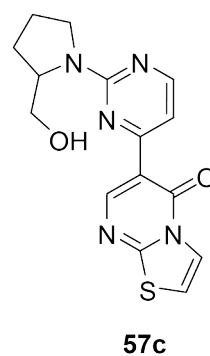
В ряду 6-{2-(піролідин-1-іл)піримідин-4-іл}тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-онів **57** знайдено похідні із багатообіцяючою здатністю до інгібування ацетилхолінестерази (AChEI) – основної мішені при терапії хвороби Альцгеймера. Крім того, сполука **57c** демонструє інгібуючу дію близьку до препарату галантаміну, схваленого управлінням з контролю за продуктами й ліками (FDA), але з кращою селективністю. [30].



IC₅₀ = 13.10±0.53 μM



IC₅₀ = 16.02±0.46 μM

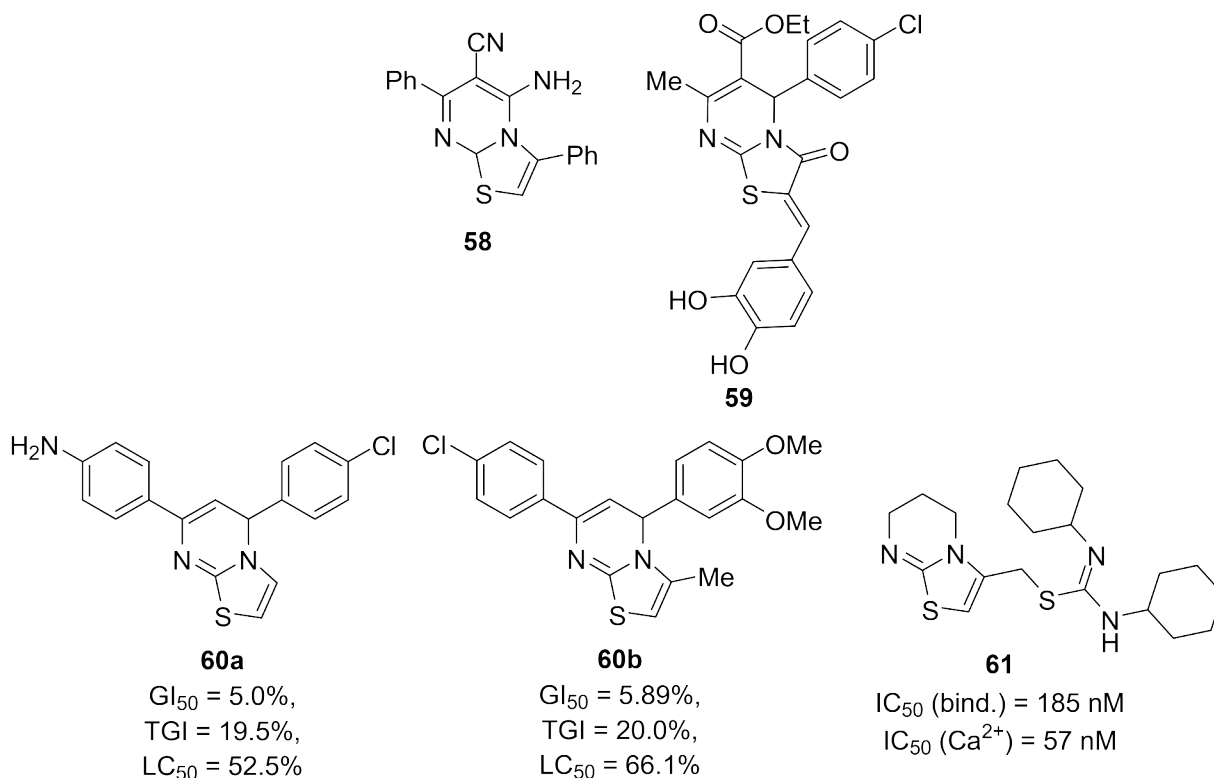


IC₅₀ = 6.22±0.54 μM

5-Аміно-3,7-дифеніл-8*aH*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрил **58**

продемонстрував вищу ефективність, ніж еталонний доксорубіцин, при скринінгу *in vitro* проти ліній ракових клітин людини, таких як аденокарцинома молочної залози MCF-7, недрібноклітинний рак легенів NCI-H460 та раку ЦНС SF-268. [31]. У свою чергу, 5-(4-хлорофеніл)-2-(3,4-дигідроксибензиліден)-7-метил-3-оксо-3,5-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилат **59** інгібуює незалежну протеїназу СК2 (IC₅₀ = 0.56 μM) у 2,2 рази ефективніше, ніж 4,5,6,7-тетрабромбензотриазол (TBV IC₅₀ = 1.24 μM). Обробка клітин сполукою **59** інгібувала ендогенну активність РКСК2 та виявляла антипроліферативну та проапоптотичну дію проти клітинних ліній раку шлунка та гепатоцитів ефективніше, ніж TBV. [3]. Серед бібліотеки 5,7-діарилзаміщених тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **60**, які оцінено *in vitro* на протиракову активність, встановлено

сполуки **60a,b** із чутливістю до недрібноклітинного раку легенів Нор-92, раку яєчників IGROV1 та меланоми SK-MEL-2. [32]. Модифікований карбамідотіоатним фрагментом 6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин **61** [33] є селективним інгібітором хемокінового рецептора CXCR4, який бере участь у процесі гемопоезу, міграції імунних клітин, метастазах раку та функціонує як корецептор для білка вірусної оболонки gp120.



* * *

Таким чином, узагальнення та систематизація літературних даних, що стосуються методів синтезу тіазоло[3,2-*a*]піримідинів, підтверджує ефективність використання підходу анелювання тіазольного циклу до піримідинового ядра як способу синтезу вищевказаної системи. В окремих випадках реакції циклоконденсації виступають ефективним інструментом і одночасної функціоналізації тіазоло[3,2-*a*]піримідинового ядра. З огляду на зазначене, предметом магістерської роботи став синтез 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону, його спрямована структурна модифікація та дослідження біологічної активності

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ 2-АРИЛІДЕН-6,7-ДИГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПІРИМІДИНІВ

(обговорення результатів)

Тіазоло[3,2-*a*]піримідини розглядаються як структурні аналоги біогенних пуринових основ, що робить їх потенційними антагоністами пуринів. Синтез тіазоло[3,2-*a*]піримідинів привернув значну увагу як хіміків-синтетиків, так і хіміків-медиків завдяки їх широкому спектру біологічної дії, включаючи протизапальну, антимікробну, антиоксидантну, протівірусну та протиракову. Висока біоактивність похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідинів стимулює розробку нових методів синтезу та вдосконалення вже відомих. Вищенаведене обумовило синтезувати найменш вивчену систему 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону, здійснити його структурну модифікацію та вивчити біологічну дію на прикладі антимікробної та антиоксидантної активності.

2.1. Синтез 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону

Для реалізації поставленого завдання на початковому етапі роботи здійснено синтез вихідної сполуки 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3** шляхом циклоконденсації тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **1** з метил 2-бромацетатом **2** при кип'ятінні у спирті впродовж 4 год. Утворений у результаті реакції проміжний гідробромід **A** нейтралізували NaHCO₃ у водно-ацетоновому розчині з отриманням цільового продукту **3** з виходом 77 % (схема 2.1.1.).

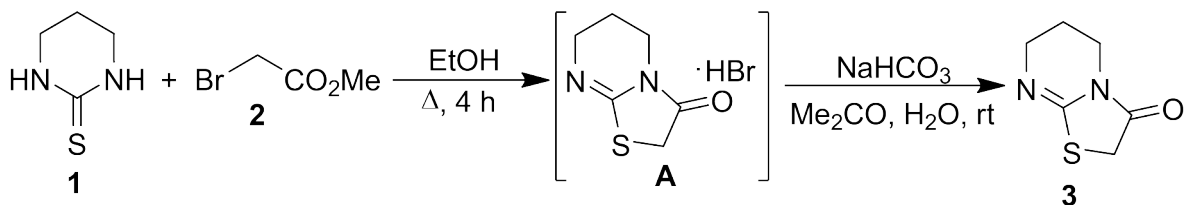


Схема 2.1.1.

Склад та будову 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3** надійно підтверджено даними комплексного фізико-хімічного аналізу, які узгоджуються із літературними даними. [34].

Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3**.

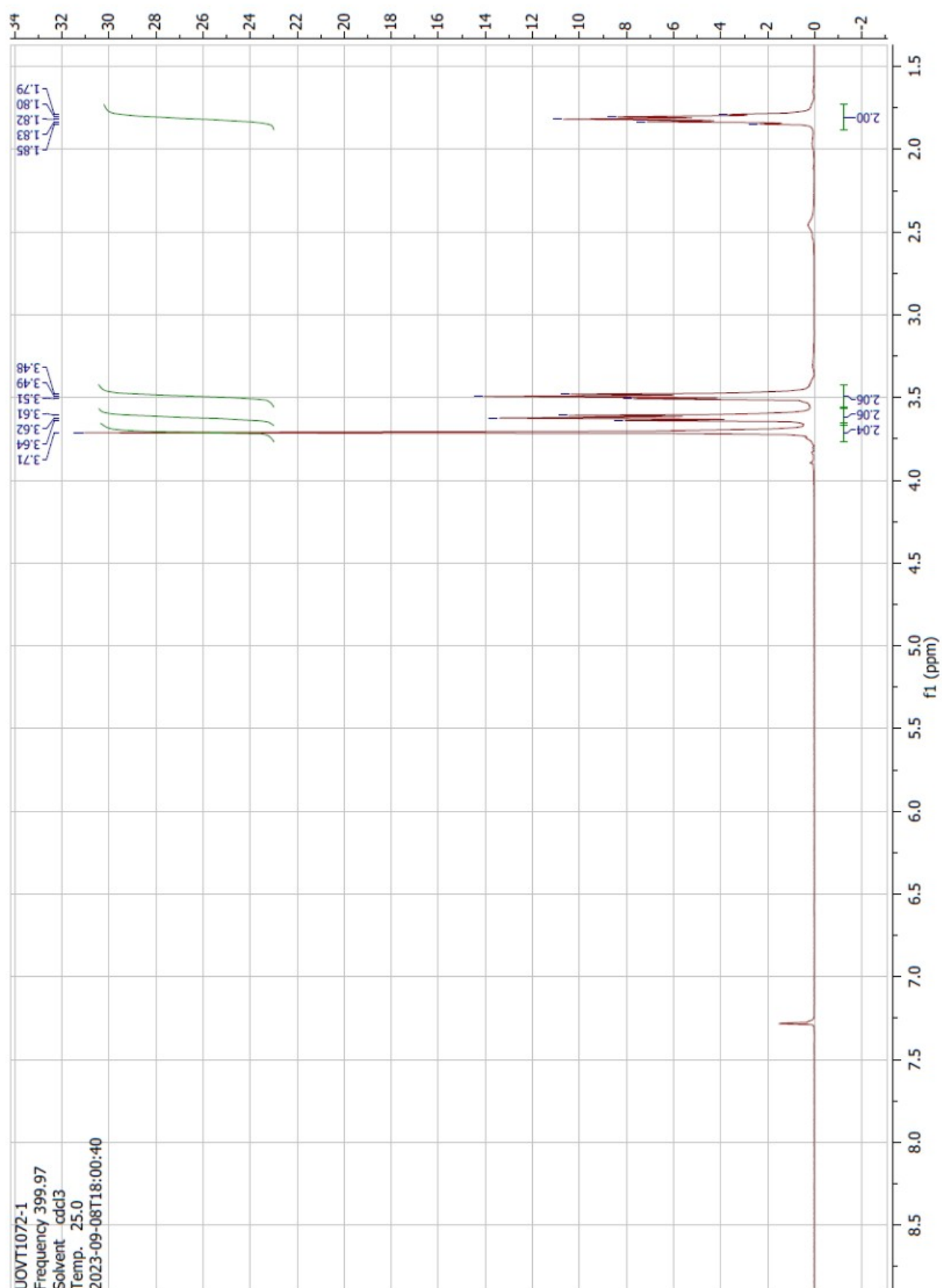
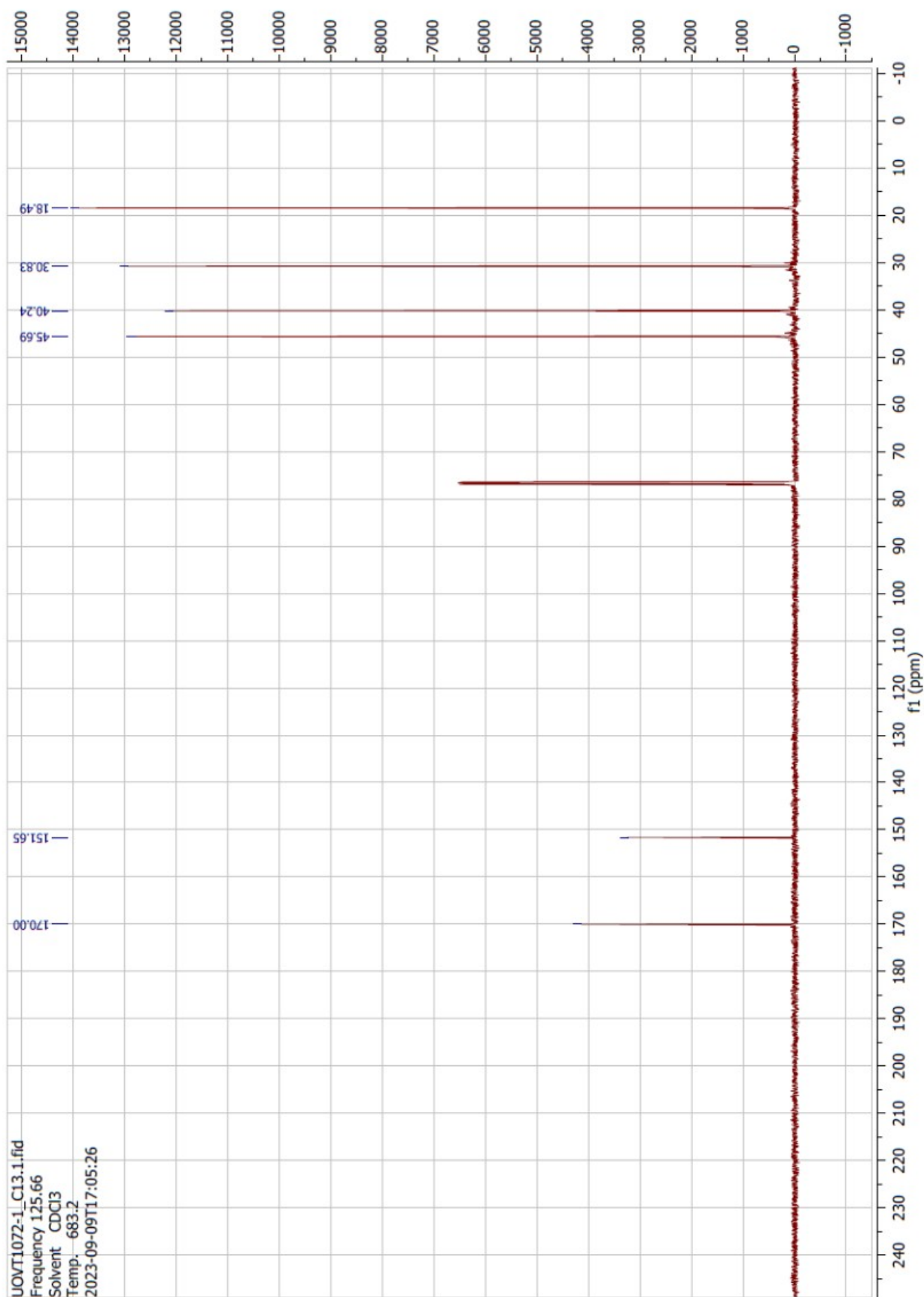


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3**.



2.2. Синтез 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів

Проведений аналіз літературних даних засвідчив потужний біомедичний потенціал ариліденфункціоналізованих тіазоло[3,2-*a*]піримідинів. Саме тому наступним етапом дослідження була спрямована структурна модифікація синтезованого 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3** різними за природою ариліденовими фрагментами.

Загальновідомим фактом є те, що ефективним та препаративно зручним методом утворення C-C зв'язків та функціоналізації органічних молекул є конденсація Кневенагеля. Експериментально встановлено, що реакція 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3** із низкою ароматичних альдегідів **4a-c** легко протікає при кип'ятінні в оцтовій кислоті за присутності безводного NaOAc та приводить до утворення 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **5a-c** з виходами 52-67% (схема 2.2.1.).

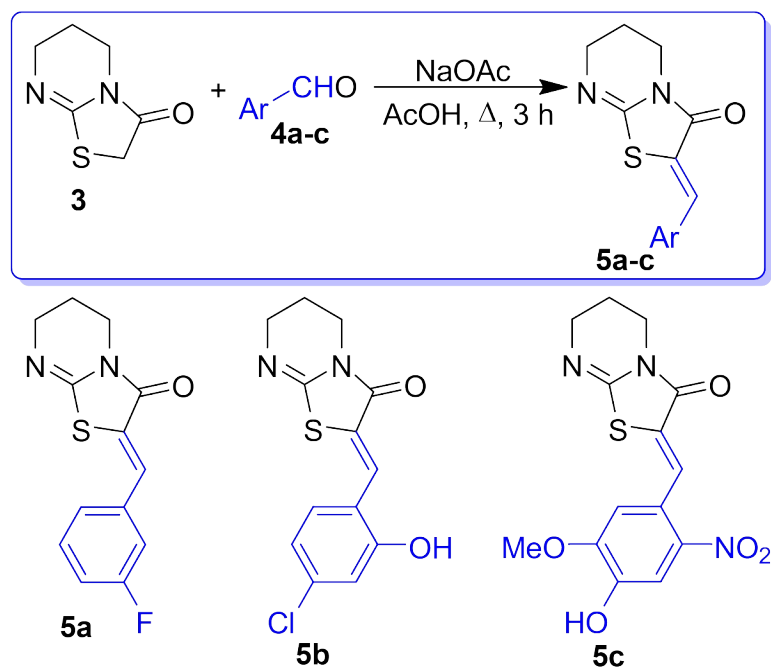


Схема 2.2.1.

Склад та будову вперше синтезованих похідних **5** однозначно встановлено комплексним фізико-хімічних аналізом, зокрема, даними елементного аналізу та ЯМР-спектроскопії. Варто зазначити, що цільові продукти **5** утворюються стереоселективно у вигляді *Z*-ізомерів, що узгоджується із даними для структурних аналогів. [35][36].

Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(3-флуоробензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло-
[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-ону **5a**.

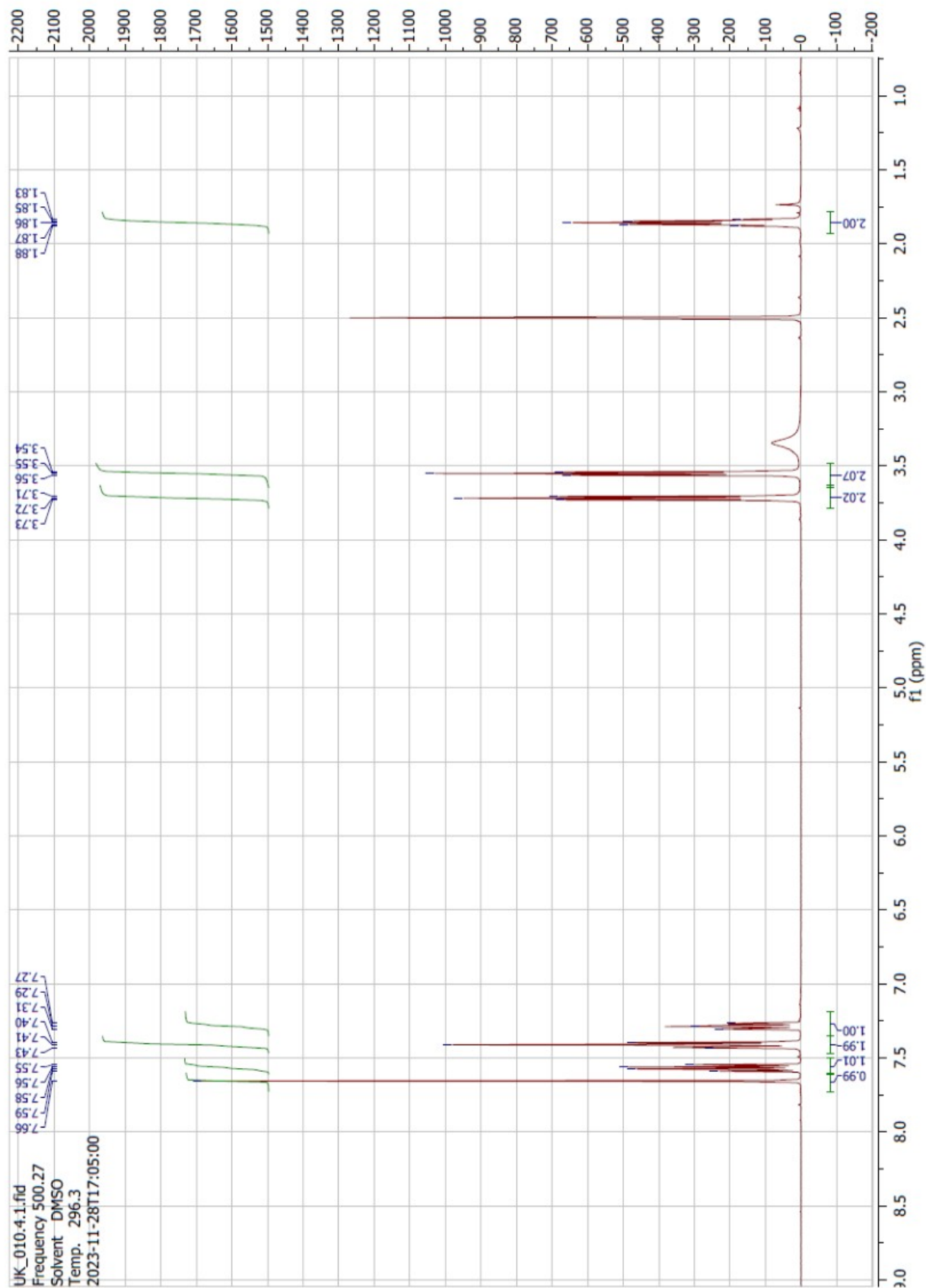


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C (*Z*)-2-(3-флуоробензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло-
[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **5a**.

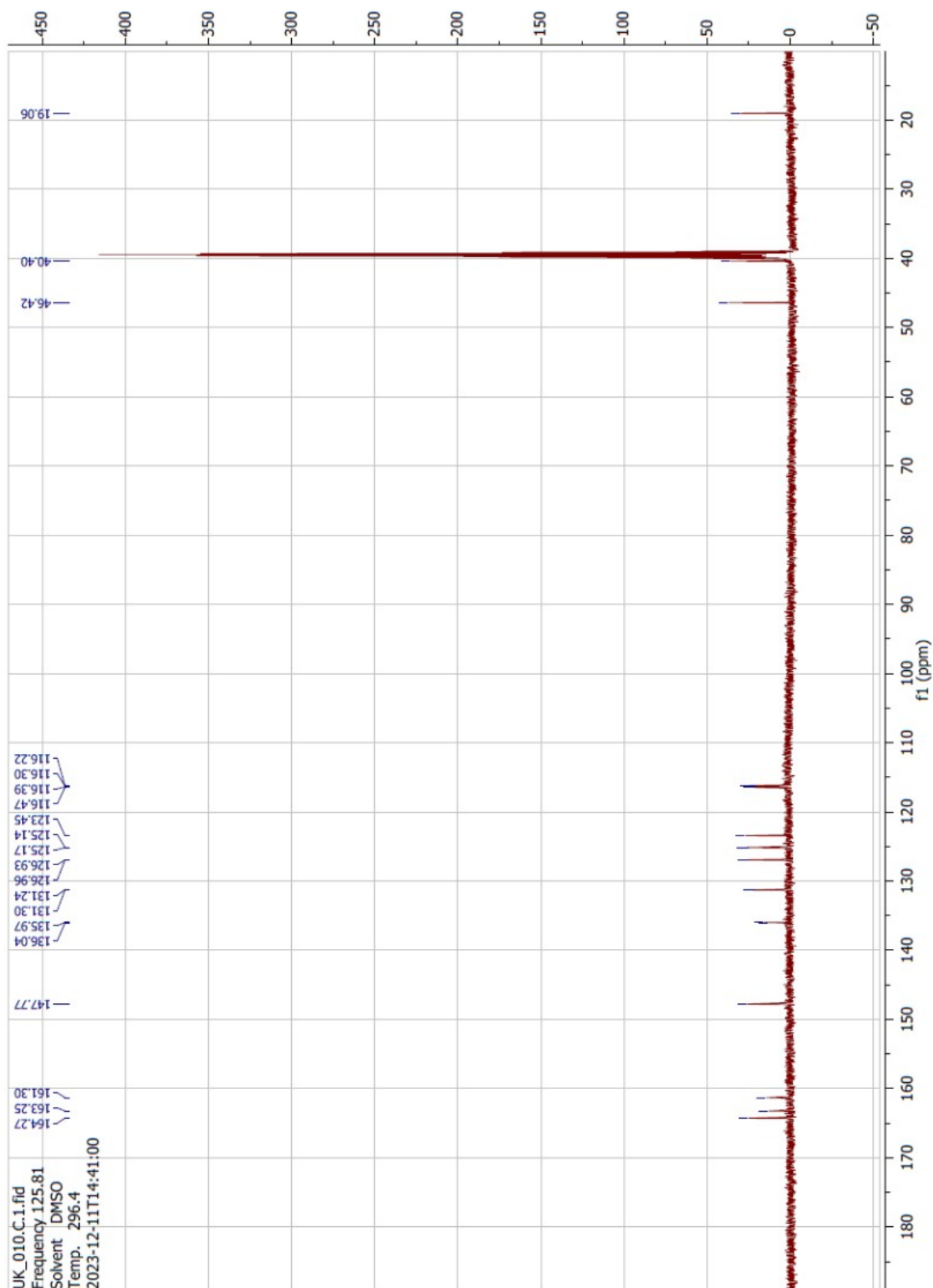


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(2-гідрокси-4-хлоробензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону **5b**

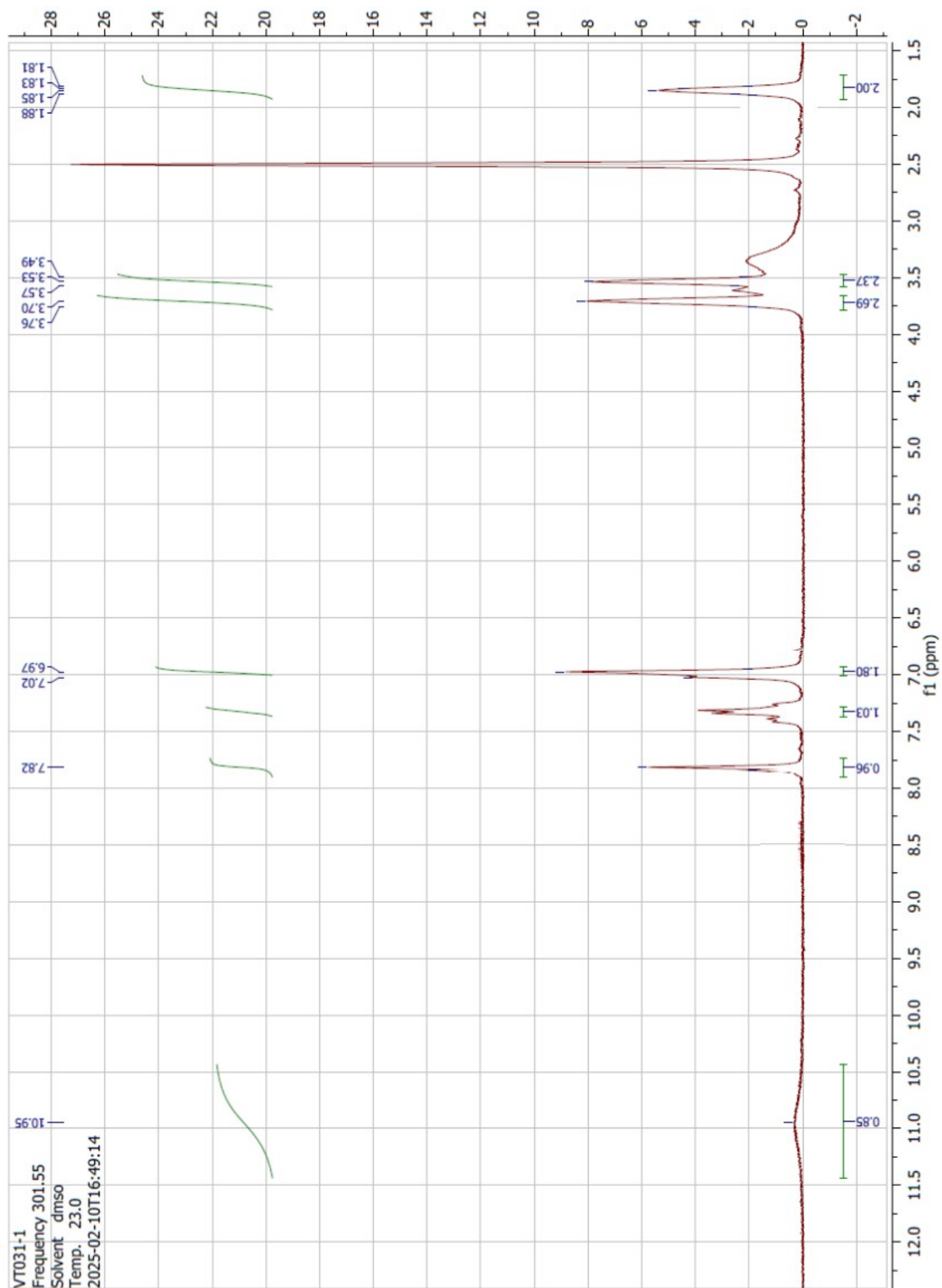


Рис. 6. Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(4-гідрокси-5-метокси-2-нітробензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону **5c**

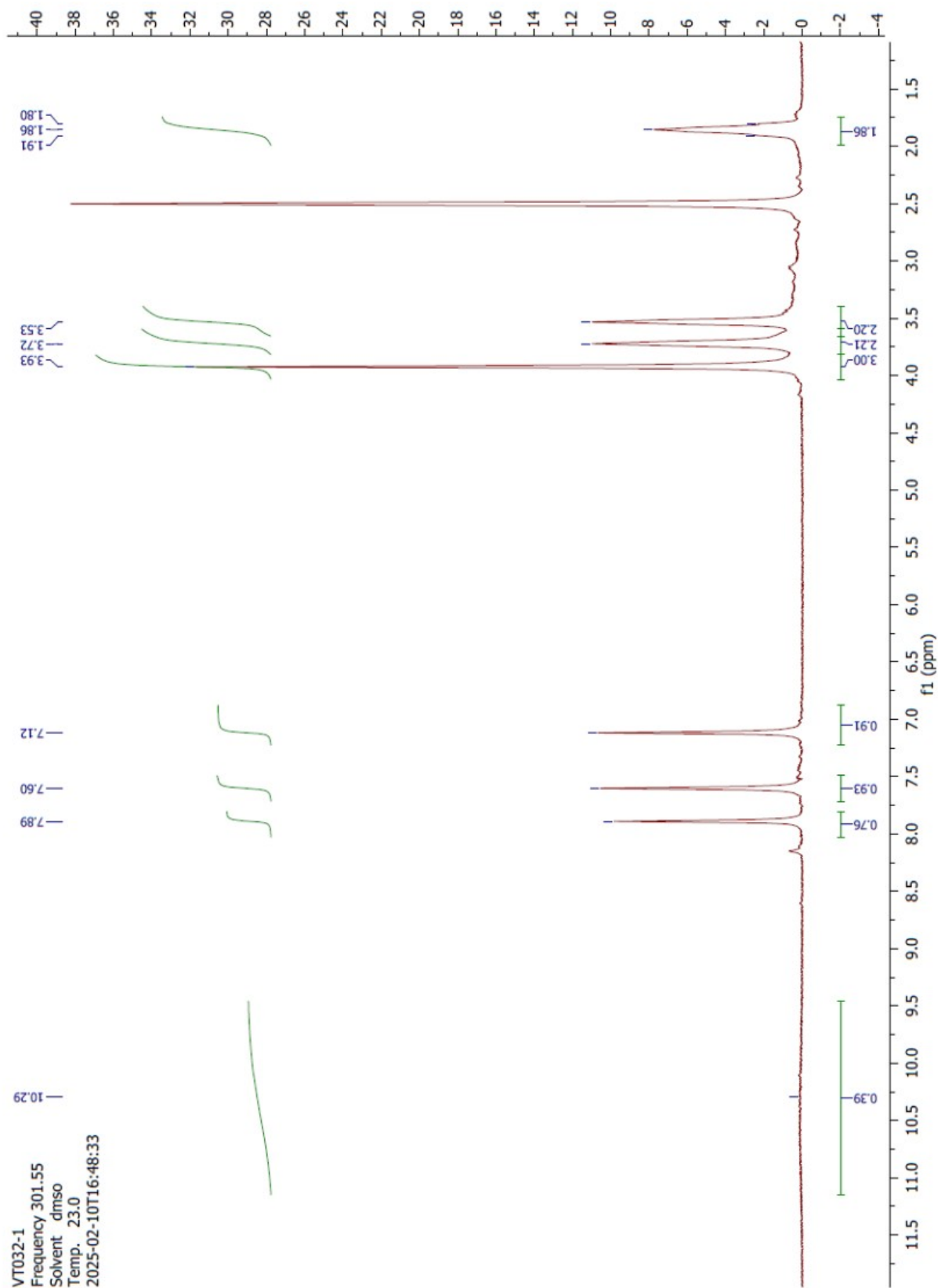
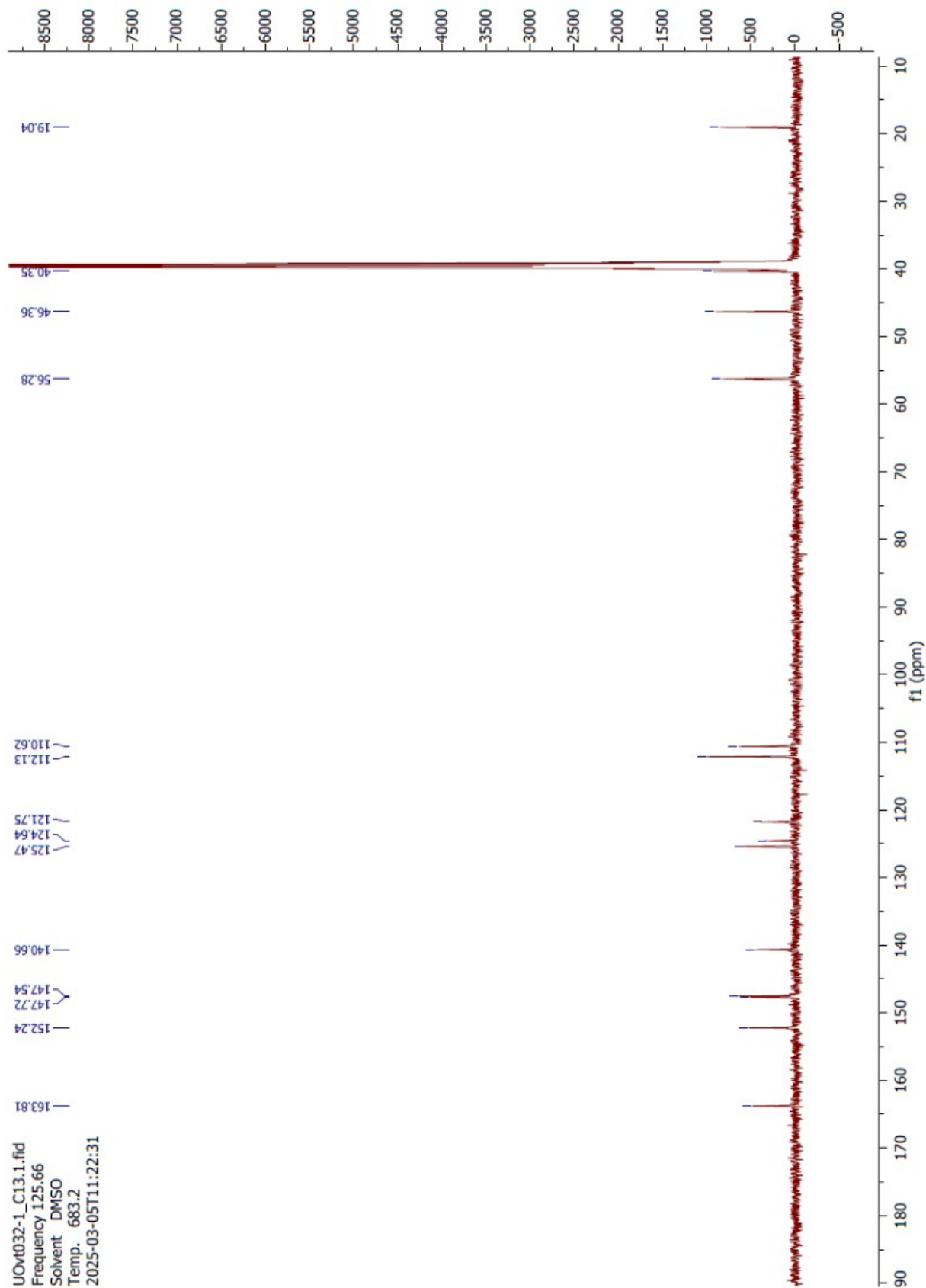


Рис. 7. Спектр ЯМР ^{13}C (Z)-2-(4-гідрокси-5-метокси-2-нітробензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону **5c**



2.3. Оцінка антимікробної дії 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло- [3,2-*a*]піримідин-3(5H)-онів

Важливою проблемою сучасної медицини є пошук методів лікування інфекційних захворювань, викликаних резистентними штамми мікроорганізмів, а також швидка поява резистентності до старих і нових антибіотиків [37], [38]. В силу цього створення нетоксичних та ефективних протимікробних засобів на основі оригінальних типів органічних сполук набуває актуального значення. З огляду на зазначене, для 6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **5** здійснено скринінг антибактеріальної активності відносно штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, а також протигрибкової дії відносно *Candida albicans*. Результати досліджень представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Антимікробна активність 6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло-
[3,2-*a*]піримідинів **5**.

Сполуки	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>E. coli</i> ATCC 25928		<i>C. albicans</i> ATCC 885/653		<i>A. niger</i> K 9	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
5a	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25	62.5	125
5b	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	125
5c	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	125
Декасан*	1.95	7.81	15.625	31.25	7.81	7.81	3.9	7.81	3.9	7.81

* Декасан (розчин, що містить 0,2 мг/мл декаметоксину) виробництва «Юрія-Фарм»

Антимікробну дію сполук **5** оцінювали за величиною мінімальної бактеріостатичної (МБсК) та фунгістатичної (МФсК) концентрацій, а також бактерицидої (МБцК) та фунгіцидної (МФцК) концентрацій щодо бактерій *Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928, а також грибів *Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K 9.

Результати проведеного біоскрінінгу продемонстрували помірну протимікробну дію похідних **5** із значеннями МБсК та МФсК 31.25-125 мг/мл. Так, характер замісників у ариліденовому фрагменті не чинить суттєвого впливу на антибактеріальну активність тестованих сполук. При дослідженні протигрибкової активності встановлено, що (Z)-2-(3-флуоробензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он **5a** зупиняє видимий ріст грибка *Candida albicans* ATCC 885/653 вже за концентрації 31.25 мг/мл.

2.4. Оцінка антиоксидантної дії 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло-[3,2-a]піримідин-3(5H)-онів

Впродовж останніх років значного поширення як потенційні антиоксиданти набули представники синтетичних гетероциклічних сполук, зокрема функціоналізовані та конденсовані похідні тіазолу [39], [40], які характеризуються відносною вираженою активністю та стабільністю [41], [42]. Саме тому, видавалося обґрунтованим здійснити оцінку антиоксидантної активності синтезованих похідних **5** на предмет інгібування радикалів DPPH.

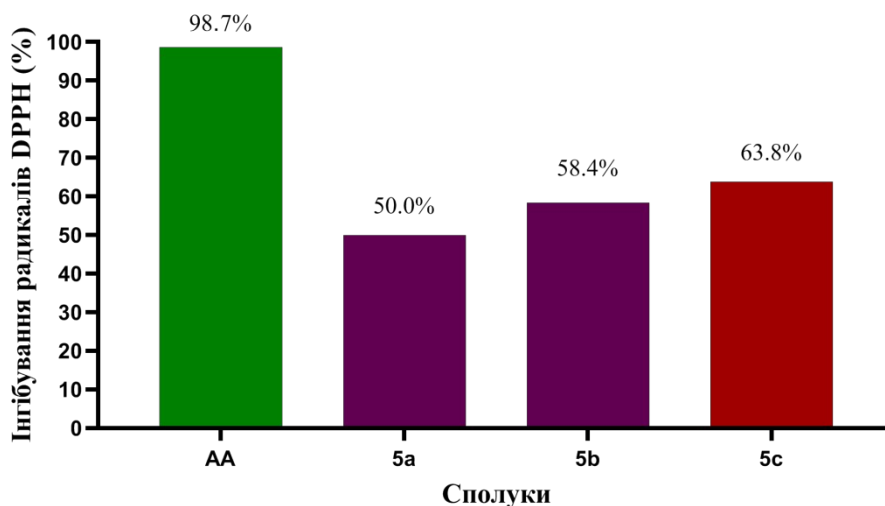


Рис. 8. Інгібування радикалів DPPH похідними **5a-c** за концентрації 5 мМ. Аскорбінова кислота (AA) використана як позитивний контроль (зелений). Найактивніша сполука **5c** (червоний).

Для оцінки антиоксидантної активності тіазоло[3,2-a]піримідинів **5** використовувати експрес-метод інгібування радикалів DPPH за концентрації 5

мМ. Як контроль використовували аскорбінову кислоту (АА). Таким чином, усі тестовані похідні характеризуються антиоксидантною активністю поглинаючи 50.0-63.8% вільних радикалів. За результатами проведеного скринінгу встановлено сполуку-хіт **5c** з відсотком інгібування 63.8%, яка може бути використана для подальших досліджень.

Аналіз взаємозалежності «структура-активність» продемонстрував помітний вплив природи ариліденового замісника на антиоксидантну активність похідних **3a-c**. Так, при переході від 3-фторобензенового фрагменту у сполуці **5a** до саліцилового у похідному **5b** спостерігається збільшення антиоксидантного ефекту. Аналогічна залежність спостерігається при переході від саліцилового фармакофору у гетероциклі **5b** до ванільного у сполуці **5c**.

Наглядно узагальнюючий вплив ариліденових фрагментів у 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідинонах **5** на антирадикальну активність продемонстровано на рис. 9.

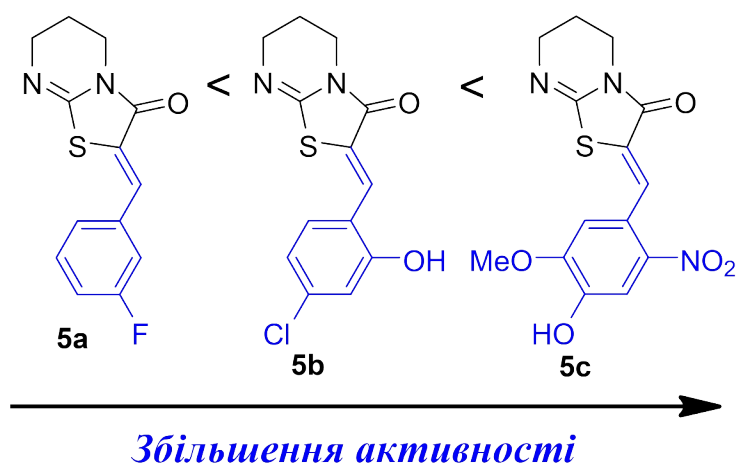


Рис. 9. Взаємозв'язок «структура-антиоксидантна активність» 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідинів **5a-c**.

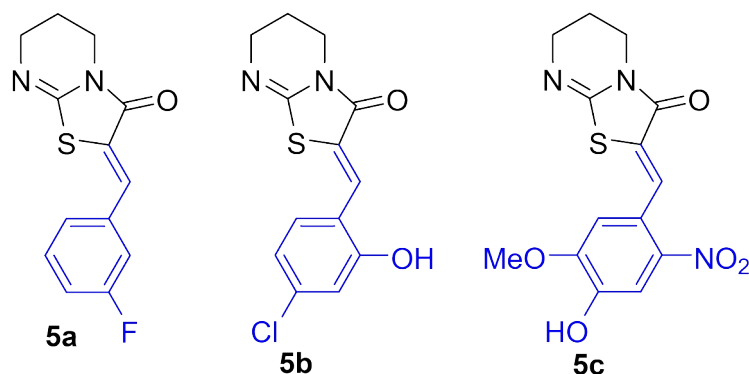
2.5. Прогнозування гострої токсичності 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-онів

Досить важливим моментом при створенні нового лікарського засобу є прогнозування його токсичності за допомогою інформаційних технологій.

Методи аналізу взаємозв'язку структура-активність (QSAR) науковці застосовують для пошуку і конструювання ліків, для оцінки безпечності

хімічних речовин. QSAR-моделювання базується на припущенні, що властивість хімічної сполуки визначається його структурою.

Для прогнозування гострої токсичності синтезованих 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-онів **5a-c** використано програмне забезпечення GUSAR [44]. Результати прогнозування представлено у таблицях 2, 3.



Таблиця 2. Прогнозована гостра токсичність 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-онів **5a-c** на прикладі гризунів.

Сполука	LD ₅₀ при внутрішньо-черевному введенні, (мг/кг)	LD ₅₀ при внутрішньовенному введенні, (мг/кг)	LD ₅₀ при пероральному введенні, (мг/кг)	LD ₅₀ при підшкірному введенні, (мг/кг)
5a	378,7 in AD	172,6 in AD	378,8 in AD	676,3 in AD
5b	383,8 in AD	157,8 in AD	530,9 in AD	358,7 in AD
5c	469,6 in AD	226,0 in AD	1500,0 in AD	246,0 in AD

Отримані результати гострої токсичності сполук **5a-c** продемонстрували, що значення LD₅₀ при внутрішньочеревному введенні знаходяться у межах від 378.7-469.6 мг/кг, при внутрішньовенному і цей показник становить 157.8-226.0 мг/кг. У випадку перорального введення значення LD₅₀ у діапазоні 378.8-1500.0 мг/кг, а при підшкірному введенні – від 246,0 мг/кг до 676,3 мг/кг.

Таблиця 3. Класифікація 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-онів **5a-c** за токсичністю за проектом ОЕСР* на прикладі гризунів.

Сполука	Клас LD ₅₀ при внутрішньо-черевному введенні	Клас LD ₅₀ при внутрішньовенному введенні	Клас LD ₅₀ при пероральному введенні	Клас LD ₅₀ при підшкірному введенні
5a	4 in AD	4 in AD	4 in AD	4 in AD
5b	4 in AD	4 in AD	4 in AD	4 in AD
5c	4 in AD	4 in AD	4 in AD	4 in AD

* ОЕСР – Організації економічного співробітництва та розвитку;

* in AD – compound falls in applicability domain of models (сполука попадає в область застосування моделей);

* out of AD – compound is out of applicability domain of models (сполука знаходиться поза областю застосування моделей).

Результати прогнозування гострої токсичності засвідчили, що 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они **5a-c** відносяться до 4-го класу токсичності відповідно до класифікації ОЕСР, що підтверджує їх низьку токсичність.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (301,55 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6x15 мм, 1,8мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і не відкоректовані.

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Синтез 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 3. До суспензії 1 г (8,6 ммоль) тетрагідропіримідин-2(1H)-тіону **1** у 25 мл EtOH додали 0.82 мл (8,6 ммоль) метил 2-бромацетату **2**. Реакційну суміш кип'ятили протягом 4 год, розчинник випарювали. Отриманий залишок розчиняли у 25 мл ацетону та нейтралізували водним розчином NaHCO_3 . Суміш екстрагували хлороформом, сушили Na_2SO_4 та випарювали до залишку.

Вихід 77%. Фізико-хімічні характеристики синтезованої сполуки узгоджуються із літературними даними. [34].

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Синтез 2-арилідензаміщених тіазоло[3,2-a]піримідинів 5a-c. До розчину 0.5 г (3,2 ммоль) 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону **3** у 5 мл AcOH додали 0.29 г (0,35 ммоль) NaOAc та 0.35 ммоль відповідного альдегіду **4a-c**. Реакційну суміш кип'ятили протягом 3 год, розчин охолоджували, отриманий осад відфільтровували, промивали водою, сушили та перекристалізували з EtOH.

3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії проводили методом дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі, визначаючи мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації 2-арилідентіазоло[3,2-*a*]піримідинів **5a-c** щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* К 9). У 96-лункові полістиролові планшети вносили по 0.05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (для грибів використовували 10^4 КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося 10^5 КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили невелику кількість матеріалу в пробірку із стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) отримуючи суспензію мікроорганізмів у концентрації 1.5×10^8 КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0.5 за МакФарландом. Потім не пізніше 15 хв. десятикратними розведеннями в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук **5a-c** для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник деметилсульфоксид (ДМСО). Основні робочі розчини зберігали за температури не вище 20°C. В першу лунку вносили 0.05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0.05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3.9 мкг/мл. Після цього планшети поміщали в термостат з температурою 37°C, інкубували 24 год (для грибів – 28°C, 48 год відповідно). Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. Паралельно здійснювали контроль, а для отримання вірогідних

результатів експерименти проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.4.

Оцінку антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали використовуючи аналіз інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (DPPH) [43]. До розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону у метанолі додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання радикалів визначали при 517 нм відносно контролю на спектрофотометрі UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторях. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

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

де A_{blank} – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);

$A_{\text{sample+DPPH}}$ – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

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

ВИСНОВКИ

1. Реакцією циклоконденсації тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **1** з метил 2-бромацетатом **2** синтезовану вихідну сполуку 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **3** з виходом 77%.
2. Конденсацією Кневенагеля 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **3** із низкою ароматичних альдегідів **4a-c** отримано 2-арилідензаміщені тіазоло[3,2-*a*]піримідини **5a-c** з виходами 52-67%.
3. Методами фізико-хімічного аналізу, зокрема, даними елементного аналізу та ЯМР-спектроскопії однозначно встановлено склад та будову вперше синтезованих похідних **5a-c**.
4. Проведено біоскринінг антимікробної активності 2-арилідентіазоло[3,2-*a*]піримідинів **5a-c** щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K 9). Встановлено, що синтезовані похідні **5a-c** характеризуються помірною протимікробною дією із значеннями МБсК та МФсК 31.25-125 мг/мл.
5. Здійснено оцінку антиоксидантної активності синтезованих сполук **5a-c** на предмет інгібування вільних радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (DPPH) та експериментально встановлено, що вони здатні поглинати 50.0-63.8% радикалів.
6. З допомогою програми GUSAR спрогнозовано гостру токсичність 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **5a-c**, результати якої засвідчили їх низьку токсичність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. S. G. Abdel Moty, M. A. Hussein, S. A. Abdel Aziz, i M. A. Abou-Salim, «Design and synthesis of some substituted thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives of potential biological activities», *Saudi Pharm. J.*, **2016**. V. 24 (2), P. 119–132.
2. J. E. Leysen, P. Van Gompel, W. Gommeren, R. Woestenborghs, i P. A. J. Janssen, «Down regulation of serotonin-S₂ receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-S₂ antagonists: ritanserine and setoperone», *Psychopharmacology (Berl.)*, **1986**. V. 88 (4), P. 434–444.
3. C.-H. Jin *et al.*, «Ethyl 2-(benzylidene)-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate analogues as a new scaffold for protein kinase casein kinase 2 inhibitor», *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**. V. 22 (17), P. 4553–4565.
4. K. Nobe, M. Miyatake, H. Nobe, Y. Sakai, J. Takashima, i K. Momose, «Novel diacylglycerol kinase inhibitor selectively suppressed an U46619-induced enhancement of mouse portal vein contraction under high glucose conditions», *Br. J. Pharmacol.*, **2004**. V. 143 (1), P. 166–178.
5. I. Batool, A. Saeed, I. Z. Qureshi, S. Kalsoom, i A. Razzaq, «Synthesis, molecular docking and biological evaluation of new thiazolopyrimidine carboxylates as potential antidiabetic and antibacterial agents», *Res. Chem. Intermed.*, **2016**. V. 42 (2), P. 1139–1163.
6. K. Danel, E. B. Pedersen, i C. Nielsen, «Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones», *J. Med. Chem.*, **1998**. V. 41 (2), P. 191–198.
7. G. S. Hassan, «Synthesis and antitumor activity of certain new thiazolo[2,3-b]quinazoline and thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogs», *Med. Chem. Res.*, **2014**. V. 23 (1), P. 388–401.
8. B. Tozkoparan, M. Ertan, P. Kelicen, i R. Demirdamar, «Synthesis and anti-inflammatory activities of some thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives», *Il Farm.*, **1999**. V. 54 (9), P. 588–593.

9. T. P. Selvam, V. Karthik, P. V. Kumar, i M. A. Ali, «Design, synthesis, antinociceptive, and anti-inflammatory properties of thiazolopyrimidine derivatives», *Toxicol. Environ. Chem.*, **2012**. V. 94 (7), P. 1247–1258.
10. E. Jeanneau-Nicolle, M. Benoit-Guyod, A. Namil, i G. Leclerc, «New thiazolo[3,2-*z*]pyrimidine derivatives, synthesis and structure-activity relationships».
11. S. Fatima, A. Sharma, R. Sharma, i R. P. Tripathi, «A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of Multifunctional 5-Aryl- 5*H* -thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines», *J. Heterocycl. Chem.*, **2012**. V. 49 (3), P. 600–606.
12. D. Castagnolo, M. Pagano, M. Bernardini, i M. Botta, «Domino Alkylation-Cyclization Reaction of Propargyl Bromides with Thioureas/Thiopyrimidinones: A New Facile Synthesis of 2-Aminothiazoles and 5*H*-Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones», *Synlett*, **2009**. V. 2009 (13), P. 2093–2096.
13. K. R. Valasani, J. R. Vangavaragu, V. W. Day, i S. S. Yan, «Structure Based Design, Synthesis, Pharmacophore Modeling, Virtual Screening, and Molecular Docking Studies for Identification of Novel Cyclophilin D Inhibitors», *J. Chem. Inf. Model.*, **2014**. V. 54 (3), P. 902–912.
14. S. Okamoto *et al.*, «Structure–activity relationship of dihydroimidazo-, dihydropyrimido, tetrahydrodiazepino-[2,1-*b*]-thiazoles, and -benzothiazoles as an acylation catalyst», *Tetrahedron Lett.*, **2014**. V. 55 (11), P. 1909–1912.
15. N. Lecat-Guillet i Y. Ambroise, «Synthesis and Evaluation of Imidazo[2,1-*b*]thiazoles as Iodide Efflux Inhibitors in Thyrocytes», *ChemMedChem*, **2009**. V. 4 (11), P. 1819–1830.
16. M. Ochiai, J. Nishitani, i Y. Nishi, «A New Route for Generation of α - λ^3 -Iodanyl Ketones via Ester Exchange of (*Z*)-(β -Acetoxyvinyl)- λ^3 -iodanes: Their Nucleophilic Substitutions with Halides and Sulfur and Phosphorus Nucleophiles», *J. Org. Chem.*, **2002**. V. 67 (13), P. 4407–4413.
17. V. A. Pivazyan, E. A. Ghazaryan, R. S. Shainova, R. A. Tamazyan, A. G. Ayvazyan, i A. P. Yengoyan, «Synthesis and Growth Stimulant Properties of

- 2-Acetyl-3,7-dimethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one Derivatives», *J. Chem.*, **2017**. V. 2017, P. 1–8.
- 18.T. Chandra, N. Garg, S. Lata, K. K. Saxena, i A. Kumar, «Synthesis of substituted acridinyl pyrazoline derivatives and their evaluation for anti-inflammatory activity», *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**. V. 45 (5), P. 1772–1776.
- 19.M. M. Youssef i A. M. S. Youssef, «Reactions with 2-Thiothymine; Selective Cyclization of S-Substituted 2-Thiothymine», *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2003**. V. 178 (1), P. 67–81.
- 20.M. Bakavoli, E. Mollashahi, S. M. Seyedi, i M. Rahimizadeh, «SYNTHESIS OF NEW THIAZOLO [3, 2 4 , 5 DIPYRIMIDINE DERIVATIVES», *Heterocycl. Commun.*, **2007**. V. 13 (5).
- 21.S. Sauvé, «Toxicology, environmental chemistry, ecotoxicology, and One Health: definitions and paths for future research», *Front. Environ. Sci.*, **2024**. V. 12, P. 1303705.
- 22.M. Urbano *et al.*, «Discovery, synthesis and SAR analysis of novel selective small molecule S1P4-R agonists based on a (2Z,5Z)-5-((pyrrol-3-yl)methylene)-3-alkyl-2-(alkylimino)thiazolidin-4-one chemotype», *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**. V21 (22), P. 6739–6745.
- 23.S. F. Mohamed, E. M. Flefel, A. E.-G. E. Amr, i D. N. Abd El-Shafy, «Anti-HSV-1 activity and mechanism of action of some new synthesized substituted pyrimidine, thiopyrimidine and thiazolopyrimidine derivatives», *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**. V. 45 (4), P. 1494–1501.
- 24.S. T. Al-Rashood *et al.*, «New thiazolopyrimidine as anticancer agents: Synthesis, biological evaluation, DNA binding, molecular modeling and ADMET study», *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**. V. 30 (23), P. 127611.
- 25.C. M. Bhalgat i B. Ramesh, «Synthesis, antimicrobial screening and structure–activity relationship of novel pyrimidines and their thioethers», *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, **2014**. V. 52 (2), P. 259–267.

- 26.R. C. Desai *et al.*, «Aryloxazolidinediones: identification of potent orally active PPAR dual α/γ agonists», *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**. V. 13 (20), P. 3541–3544.
- 27.Y. Wang, Y. Han, i L. Zhang, «Binary catalytic system for homo- and block copolymerization of ϵ -caprolactone with δ -valerolactone», *RSC Adv.*, **2020**. V. 10 (43), P. 25979–25987.
- 28.S. R. Devineni, T. R. Madduri, N. R. Chamarthi, C.-Q. Liu, i C. M. Pavuluri, «An efficient microwave-promoted three-component synthesis of thiazolo[3,2-a]pyrimidines catalyzed by $\text{SiO}_2\text{--ZnBr}_2$ and antimicrobial activity evaluation», *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2019**. V. 55 (3), P. 266–274.
- 29.R. El-Sayed i H. A. Katouah, «Synthesis of Pyrimidine and Pyran Derivatives with the Related Systems and the Study of Their Behavior in the Liquid Solutions», *J. Heterocycl. Chem.*, **2019**. V. 56 (8), P. 2134–2143.
- 30.H. Pérez-Sánchez *et al.*, «Combined Structure and Ligand-Based Design of Selective Acetylcholinesterase Inhibitors», *J. Chem. Inf. Model.*, **2021**. V. 61 (1), P. 467–480.
- 31.A. E. M. Abdallah, R. M. Mohareb, M. H. E. Helal, i G. J. Mofeed, «Synthesis and Anticancer Evaluations of Novel Thiazole Derivatives Derived from 4-Phenylthiazol-2-amine», *Acta Chim. Slov.*, **2021**. V. 68 (3), P. 604–616.
- 32.G. S. Hassan, S. M. El-Messery, i A. Abbas, «Synthesis and anticancer activity of new thiazolo[3,2-a]pyrimidines: DNA binding and molecular modeling study», *Bioorganic Chem.*, **2017**. V. 74, P. 41–52.
- 33.G. Thoma *et al.*, «Orally Bioavailable Isothioureas Block Function of the Chemokine Receptor CXCR4 In Vitro and In Vivo», *J. Med. Chem.*, **2008**. V. 51 (24), P. 7915–7920.
- 34.P. M. Kushakova, A. I. Yulisova, S. M. Ramsh, i A. V. Garabadgiu, «NEW DATA ON THE ALKYLATION OF CYCLIC THIOUREAS WITH α -HALOCARBOXYLIC ACIDS AND THEIR ESTERS. 2*. ALKYLATION OF TETRAHYDROPYRIMIDINE-2(1H)-THIONE AND 5,5-DIMETHYLTETRAHYDROPYRIMIDINE-2(1H)-THIONE».

- 35.X. Li, A. Zheng, B. Liu, X. Yu, i P. Yi, «Synthesis of Novel Spiro Pyrrolidine and Pyrrolizine Derivatives by 1,3-Dipolar Cycloaddition», *Chin. J. Chem.*, **2010**. V. 28 (7), P. 1207–1211.
- 36.J. Yan, X. Fu, i W. Li, «Synthesis of Spiro Thiazolo[3,2-*a*]Pyrimidine-Tetrahydrothiophenes via Sulfa-Michael/Aldol Cascade Reactions», *J. Chem. Res.*, **2017**. V. 41 (12), P. 722–724.
- 37.D. W. Hecht, «Prevalence of Antibiotic Resistance in Anaerobic Bacteria: Worrisome Developments», *Clin. Infect. Dis.*, **2004**. V. 39 (1), P. 92–97.
- 38.B. S. Moore, G. T. Carter, i M. Brönstrup, «Editorial: Are natural products the solution to antimicrobial resistance?», *Nat. Prod. Rep.*, **2017**. V. 34 (7), P. 685–686.
- 39.M. Djukic *et al.*, «In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole», *Chem. Biol. Interact.*, **2018**. V. 286, P. 119–131.
- 40.T. Chaban *et al.*, «Antioxidant properties of some novel derivatives thiazolo[4,5-*b*] pyridine», *Pharmacia*, **2019**. V. 66 (4), P. 171–180.
- 41.J. Pokorný, «Are natural antioxidants better – and safer – than synthetic antioxidants?», *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2007**. V. 109 (6), P. 629–642.
- 42.M. Stoia i S. Oancea, «Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends», *Antioxidants*, **2022**. V. 11 (4), P. 638.
- 43.W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, i C. Berset, «Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity», *LWT - Food Sci. Technol.*, **1995**. V. 28 (1), P. 25–30.
44. <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>