

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

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

ЛИНДЮК АНАСТАСІЯ АНАТОЛІЇВНА

**2-АРИЛІДЕН-6,7-ДИГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПРИМІДИНИ:
СИНТЕЗ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**

Спеціальність: І8 «Фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник

Сливка Наталія Юріївна

доктор хім. наук, професор

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол №

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

Від _____ 2025р.

Завідувач кафедри

(_____) Сливка Наталія Юріївна

ЛУЦЬК 2025

АНОТАЦІЯ

Линдюк А.А. 2-Ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідини: синтез та їх біологічна активність. — Випускна кваліфікаційна робота ОС «магістр», на правах рукопису. Спеціальність: І8 Фармація. — Волинський національний університет імені Лесі Українки; Луцьк, 2025.

Магістерська робота присвячена дослідженню антиоксидантної активності нових гетероциклічних сполук, що містять конденсований тіазолопіримідиновий цикл. Метою дослідження є розробка ефективних методів синтезу речовин із вираженою антиоксидантною дією.

Вихідну сполуку — 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он — було одержано шляхом анелювання тіазольного ядра до тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону. У результаті реакцій конденсації цієї сполуки із заміщеними бензальдегідами синтезовано низку 3-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]-піримідин-3(5*H*)-онів із виходами в межах 69–73%.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними спектроскопічних досліджень: ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР та хроматомас-спектрометрією.

Антиоксидантну активність отриманих сполук оцінено за допомогою DPPH-тесту. Встановлено, що всі досліджувані зразки мають помірну або достатню антиоксидантну дію. Найвищу активність продемонстрував 2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он, який інгібує 88,7% вільних радикалів. Ця сполука розглядається як перспективний кандидат на роль синтетичного антиоксиданта.

Ключові слова: гетероциклічні сполуки, циклоконденсація, 3-ариліден-6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-они, спектроскопія ЯМР, хроматомас спектрометрія, антиоксидантна активність, DPPH аналіз.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СПОСОБИ СИНТЕЗУ ФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[2,1- <i>b</i>]ТІАЗИНУ ТА ЇХ ВЛАСТИВОСТІ(літературний огляд).....	7
1.1. Методи анелювання імідазольного циклу.....	7
1.1.1. Взаємодія похідних 2-амінотіазолів із галогенкетонами.....	7
1.1.2. Конденсації 2-амінобензотіазолів із фенацилбромідами.....	8
1.2. Методи одержання імідазо[2,1- <i>b</i>]тіазинового циклу.....	9
1.2.1. Каталітичний синтез фазо-переносу та гіпохолестеролемічна активність тіазино[3,2- <i>a</i>]бензімідазолу та його кремнію аналогів.....	9
1.2.2. Синтез похідних (бенз)імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазин-5-онів.....	10
1.2.3. Синтез і структура четвертинних солей, отриманих з 2-аніліно- та 2- бензиламіно-5,6-дигідро-4 <i>H</i> -1,3-тіазину.....	10
1.2.4. Синтез (бенз)імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазинів та їх заміщених похідних...11	
РОЗДІЛ 2. Синтез та модифікація нових функціонально заміщених імідазо[2,3- <i>b</i>]тіазинів та їх бензоаналогів (обговорення результатів).....	16
2.1. Синтез 3-гідрокси(бензо)імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазинів.....	17
2.2. Одержання солеподібних заміщених 3-гідрокси(бенз)імідазо[2,1- <i>b</i>] [1,3]тіазинів.....	18
РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ.....	26
3.1. Визначення протимікробної активності.....	26
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	31
4.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.....	31
4.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.....	33
4.3. Експериментальна частина до розділу 3.....	35
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:.....	39
ДОДАТКИ.....	46

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DMF/ДМФА – диметилформамід

Ph – феніл

Et – етил

Me - метил

Ar – арил

Pu – піридин

Δ – нагрівання

DPPH – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил

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

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

ДМСО- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

CDCl_3 – дейтерований хлороформ

δ – хімічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

J – константа спин-спінової взаємодії

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

ν – валентні коливання

т.топл. – температура топлення

ВСТУП

Актуальність теми. Гетероциклічні сполуки відіграють ключову роль у медичній і фармацевтичній хімії, слугуючи основою для широкого спектра терапевтично активних молекул. Серед них особливу увагу привертають гідровані тіазолопіримідини — біциклічні гетероароматичні системи з анельованим гідрованим піридиновим циклом, що характеризуються багатопрофільною фармакологічною активністю. Деякі похідні тіазоло[3,2-*a*]-піримідину лежать в основі структури відомих антипсихотичних засобів, таких як Ритансерин та Сетоперон. Крім того, їхні структурні аналоги демонструють інотропну, протипухлинну, антипроліферативну, протитуберкульозну, протимікробну та протигрибкову активність [1–6], а також здатні інгібувати холінестеразу, що відкриває перспективи для використання у терапії хвороби Альцгеймера [7]. Молекули цієї групи, як правило, мають задовільні лікоподібні властивості та відзначаються високою синтетичною доступністю, що робить їх привабливими об'єктами для розробки нових фармакологічно активних речовин на основі гідрованих похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідину.

Окремо слід відзначити зростаючий інтерес наукової спільноти до поліфармакологічних властивостей органічних молекул. У цьому контексті актуальним є дослідження антиоксидантної активності сполук, які вже проявляють інші види біологічної дії, зокрема протипухлинну, протизапальну чи протимікробну. Такий підхід відкриває нові можливості для створення мультифункціональних лікарських засобів.

Мета і завдання даної роботи: підбір оптимальних умов синтезу 3-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів шляхом реакції циклоконденсації 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-ону із заміщеними бензальдегідами, а також оцінка їхньої антиоксидантної активності за здатністю інгібувати 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил (DPPH)-радикали.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

- здійснити систематичний огляд літературних джерел з метою аналізу існуючих методів синтезу та фармакологічної активності структурно модифікованих гідрованих похідних тiazоло[3,2-*a*]піримідин-3-ону;

- визначити оптимальні умови для проведення реакції циклоконденсації з метою синтезу нових 3-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів.

- оцінити антиоксидантну та антирадикальну активність уперше синтезованих 3-арилідензаміщених похідних 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону за допомогою DPPH-тесту.

Об'єкти дослідження – 2-(4-метокси, 4-гідрокси, 2,5-диметокси-, 2-гідрокси- та 4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они.

Предмет дослідження: реакції циклоконденсації як ефективний метод синтезу 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів із подальшою ідентифікацією одержаних сполук за допомогою елементного аналізу та спектроскопічних методів дослідження (ЯМР ¹H- та ¹³C-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія), метод інгібування радикалів DPPH.

Елементи наукової новизни – вперше синтезовано ряд 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів, структури яких підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу. За допомогою експрес-методу інгібування DPPH-радикалів здійснено первинне оцінювання антиоксидантної активності одержаних сполук.

Практичне значення роботи: вперше одержані сполуки проявляють помірну та достатньою антиоксидантну активність. Встановлено, що найвищу антиоксидантну активність (88,7%) виявила сполука - 2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он, що робить її перспективним кандидатом для створення синтетичних антиоксидантів. Показано, що на активність суттєво впливає наявність електронодонорних груп –ОН та –ОСН₃ у 3-му і 4-му положеннях арильного фрагмента.

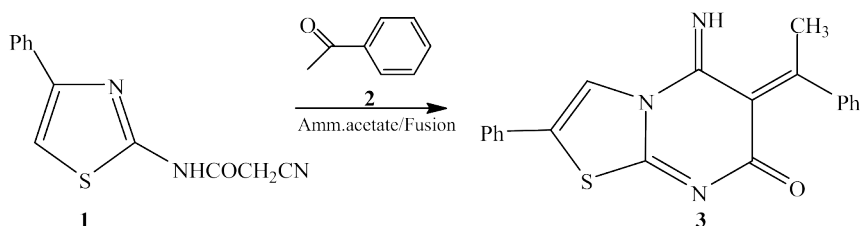
Апробація результатів та публікацій: результати роботи були представлені на 84 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицина та фармації - 2024»

Структура роботи. магістерська робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатку та викладена на 47 сторінках машинописного тексту. Робота ілюстрована 26 схемами і 13 рисунками. Перелік використаної літератури включає 36 джерел.

РОЗДІЛ 1. СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОДЕРЖАННЯ ТІАЗОЛО- [3,2-*a*]ПІРИМІДИНОВОЇ СИСТЕМИ

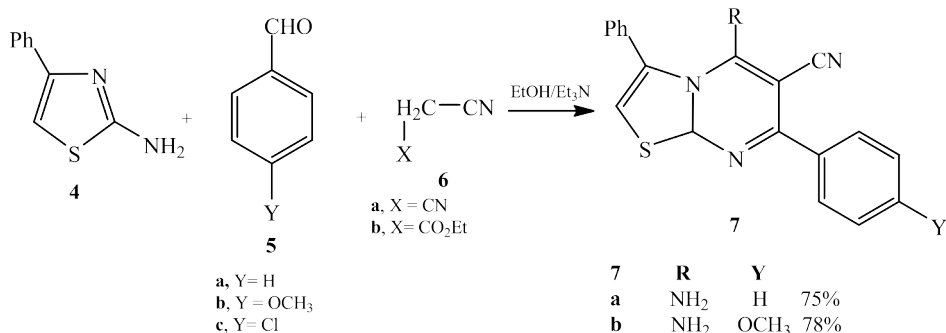
1.1. Різноманітні методи одержання тіазоло[3,2-*a*]піримідини циклу

Зручний спосіб конструювання 6-(1-фенілетиліден)-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]-піримідину **3** полягає у конденсації сполуки **1** з ацетофеноном **2** у присутності ацетату амонію. Структуру поліциклічної системи **3** доведено на основі аналітичних і спектральних даних. [8].



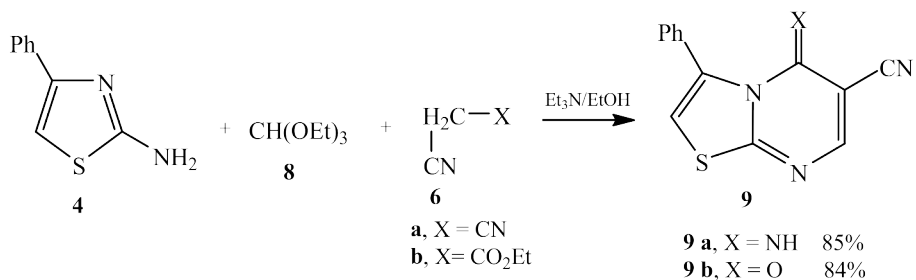
7a–f були отримані шляхом реакції 4-фенілтіазол-2-аміну **4** з бензальдегідом **5a**, метоксибензальдегідом **5b** або хлорбензальдегідом **5c** у присутності малонітрилу **6a** або етилціаноацетату **6b** в етанольному середовищі з додаванням триетиламіну. Структури синтезованих сполук були підтверджені аналітичними та спектральними ¹H ЯМР даними [8].

[8].

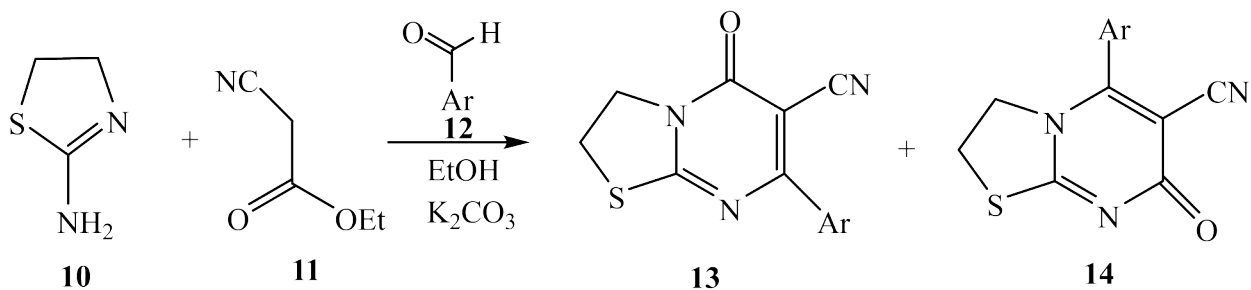


7	R	Y	
a	NH ₂	H	75%
b	NH ₂	OCH ₃	78%
c	NH ₂	Cl	78%
d	OH	H	86%
e	OH	OCH ₃	84%
f	OH	Cl	83%

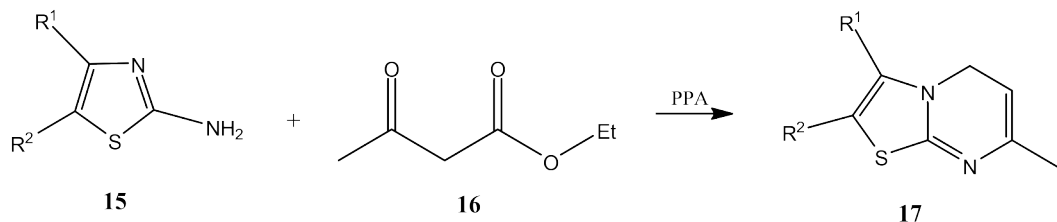
При взаємодії 4-фенілтіазол-2-аміну **4** з малононітрилом **6a** або етилціаноацетатом **6b** і триетилортоформіатом **8** в етанолі та триетиламіні утворилися тіазоло[3,2-*a*]піримідинові похідні **9a** і **9b** відповідно [8].



Найбільш розповсюдженими методами синтезу тіазолопіримідинів є реакції конденсації. Один із найефективніших підходів полягає у трикомпонентній конденсації 2-амінотіазоліну **10**, ароматичного альдегіду **12** та етилціаноацетату **11**, у результаті чого утворюються ізомерні продукти — 5-оксотіазолопіримідин-6-карбонітрил **13** та 7-оксотіазолопіримідин-6-карбонітрил **14** [9].

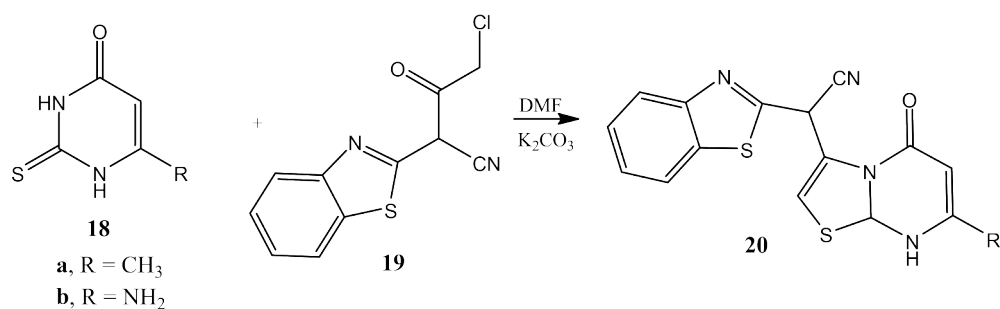


Синтез тіазолопіримідинів за допомогою реакції 2-амінотіазолів **15a-e** з 1,3 кетоефірами **16** в присутності кислот, основ або конденсаторів вивчено достатньо глибоко [9].

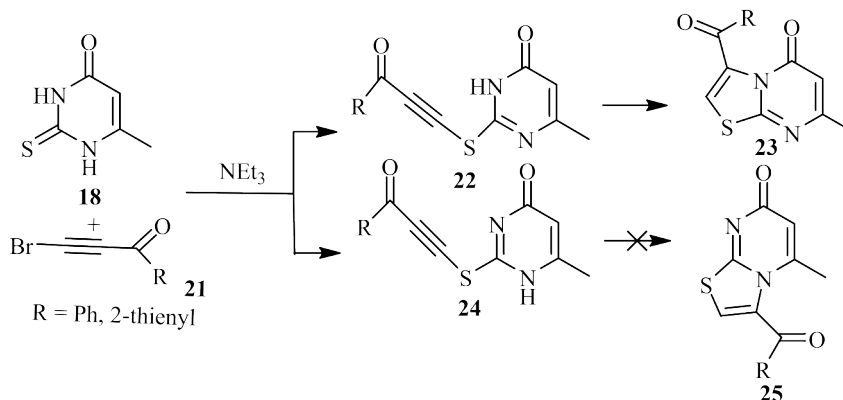


- a:** $R^1 = R^2 = \text{H}$; **b:** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$
c: $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; **d:** $R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{H}$
e: $R^1 = R^2 = \text{Me}$;
4: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$

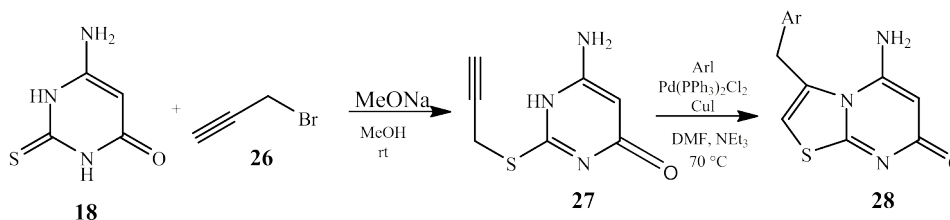
Найбільш доступним підходом до синтезу 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5(7)-онів є взаємодія похідних 2-тіоурацилів **18a,b** з α -галогенкетонами і α -галогенокислотами **19**, яка включає послідовні стадії алкілювання та конденсації з утворенням 2-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(7-*R*-5-оксо-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)ацетонітрилів **20a,b** [9].



Зручний одностадійний синтез тіазолопіримідин-5-онів **23** шляхом взаємодії 6-метил-2-тіоурацилу **18a** з брометинілкетонами **21** Шишкіним із співавт. Автори вперше довели структуру 5-оксо ізомеру за допомогою рентгеноструктурного аналізу монокристалів [9].

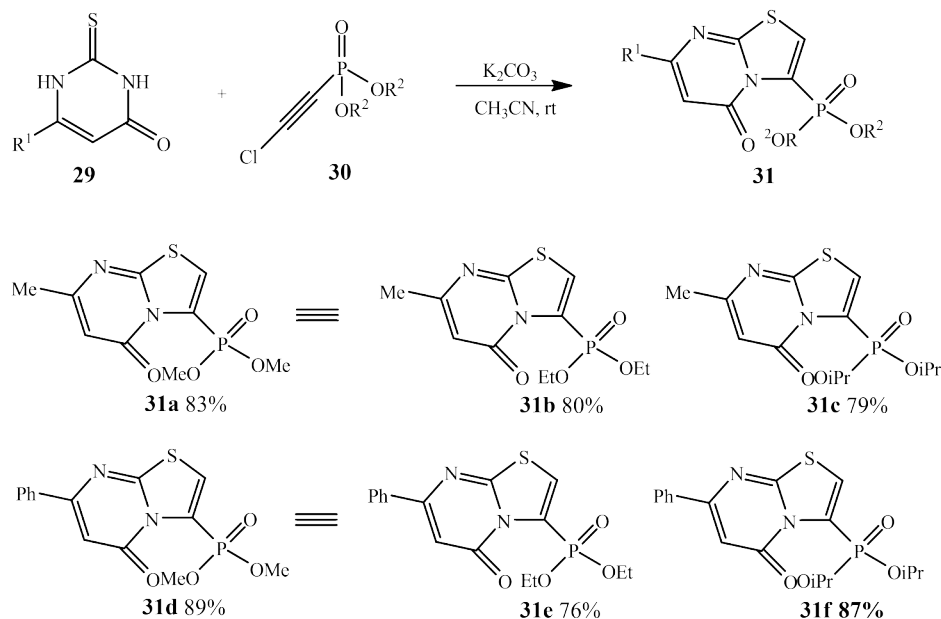


Pd-каталізована реакція сполучення Соногашири між 2-тіоурацилом **18b** і пропаргілбромідом **26** дала 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-он **28** [9].

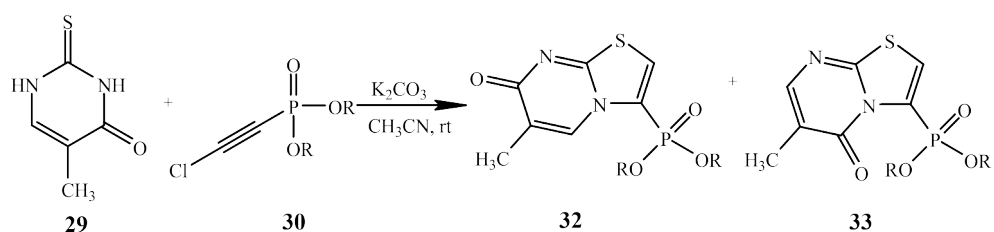


Маючи на меті синтезувати нову серію фосфонілованих тіазолопіримідинів, проводили реакції незаміщених і заміщених 2-тіоурацилів **29a,b** з хлоретинілфосфонатами **30a-c**. Нами встановлено, що реакція з 6-заміщеними 2-тіоурацилами **29a,b**, які містять або метильні, або фенільні групи, відбувалися регіоселективно із замиканням кільця атома N³, що призводило до отримання 3-фосфонілованих тіазоло[3,2-*a*]-5-оксопіримідинів **31a-f** з хорошими виходами.

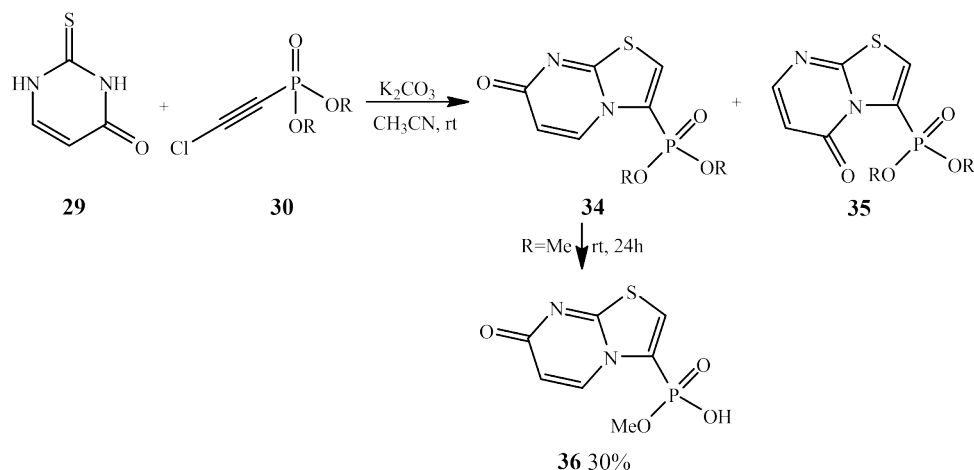
Ймовірно, що в даному випадку атака атома N³ була більш сприятлива, ніж атома N¹ через стеричний ефект замісника у положенні 6. Реакції протікали легко протягом 3–5 годин. Використовували безводний K₂CO₃ як основу для нейтралізації HCl, що утворюється під час реакції [9].



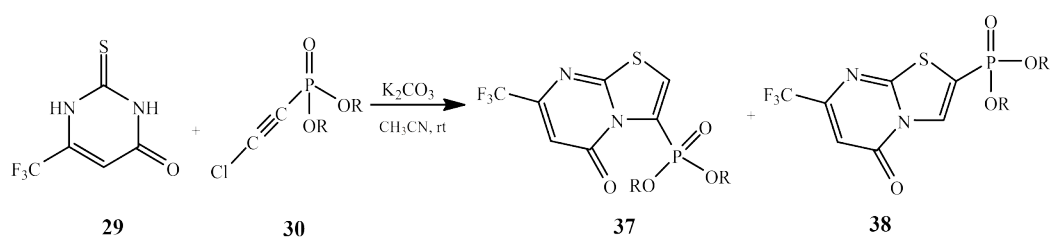
Наявність групи CH_3 в положенні 5 тіоурацилового кільця змінює регіоселективність реакції, оскільки основним напрямком є циклізація через атом нітрогену N^1 з утворенням 3-фосфонільованих тіазоло[3,2-*a*]-7-оксопіримідинів **32a–c** та 5-оксо регіоізомерів **33a–c** у співвідношенні $\approx 1:0,1-0,3$ з виходами 87–91% [9].



Подібний результат реакції спостерігався при застосуванні хлоретинілфосфонатів **30a–c** при взаємодії з незаміщеним 2-тіоурацилом **29d**. Також, переважно, протікала реакція циклізації через атом N^1 з утворенням відповідного 3-фосфонільованого тіазоло[3,2-*a*]-7-оксопіримідину **34a–c** разом з невеликою кількістю 5-оксо ізомерів **35a–c**. Крім цього, слід зазначити, що регіоселективність реакції була вищою при використанні діізопропілу 2-хлоретинілфосфонату **30c** [9].

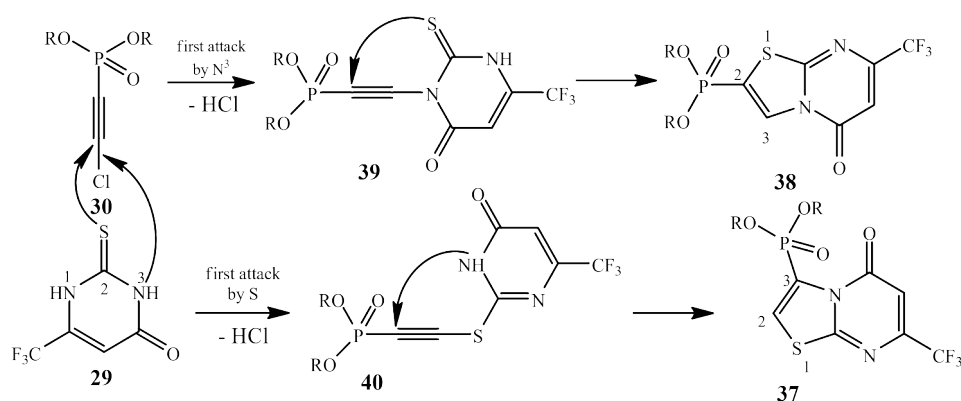


У випадку 6-трифторметил-2-тіоурацилу **29e** сильно спостерігалася зміна регіоселективності реакції. Циклізація відбувався з утворенням суміші відповідних 2- і 3-фосфонільованих тіазолопіримідин-5-онів **37a–c** та **38a–c**. Як і у випадку з 6-заміщеними 2-тіоурацилами **29a** і **29b**, наявність трифторметильної групи у положенні 6 сприяє атаці атома азоту N³, в результаті чого утворюється 5-оксо ізомер. Утворення 2-фосфонільованого тіазолопіримідин-5-ону можна пояснити шляхом первинної атаки електрофільного атома вуглецю, зв'язаного з атомом хлору, атомом Нітрогену N³ фрагмента урацилу з подальшою циклізацією [9].

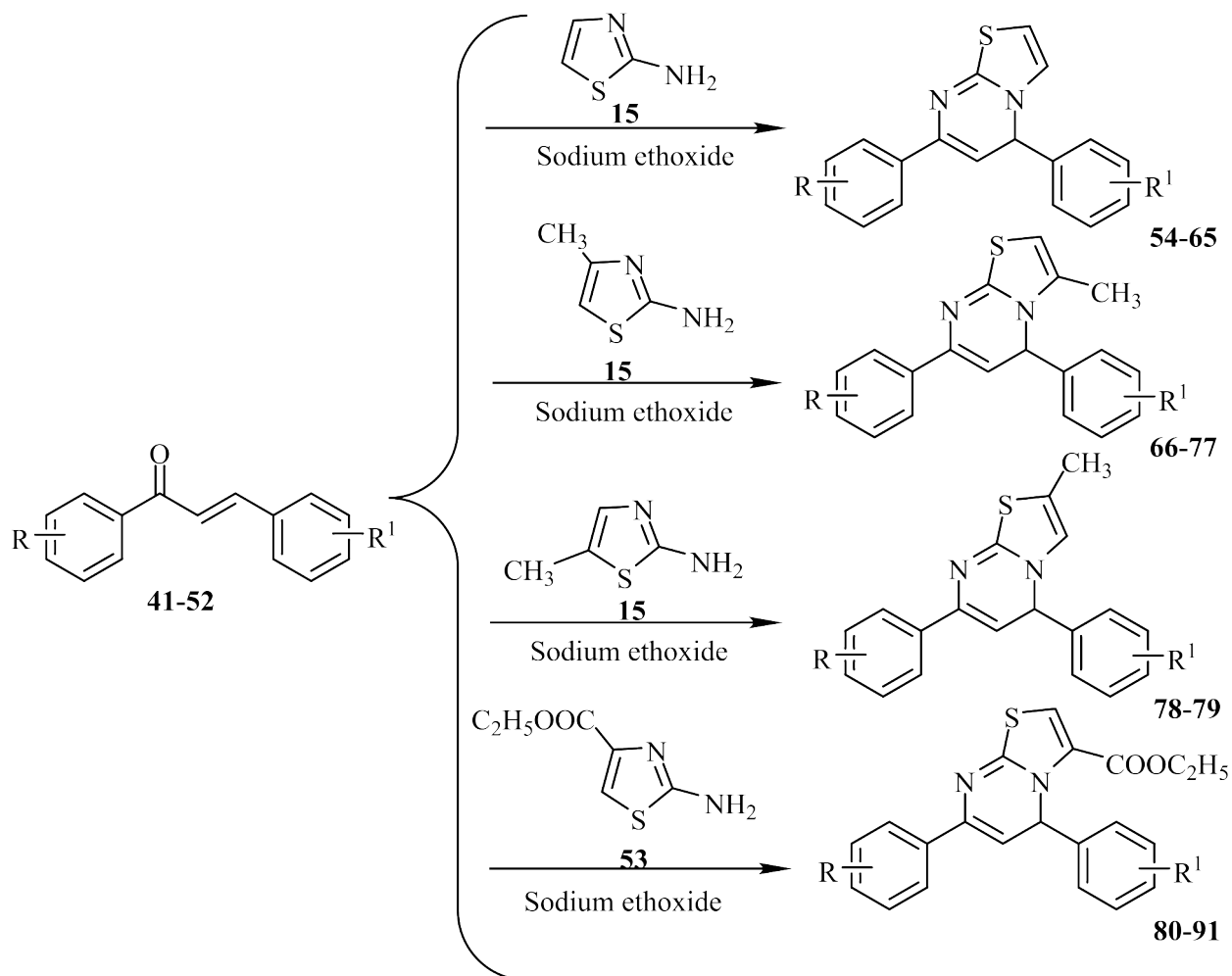


На думку авторів [9], незвичайне утворення 2-фосфоніл тіазолопіримідинів **38a–c** можна пояснити електроноакцепторним впливом трифторметильної групи в початковому 2-тіоурацилі **29e**. На відміну від 6-метил-2-тіоурацилу **29c** або 6-феніл-2-тіоурацилу **29b**, де нуклеофільність локалізована на атомі сірки, наявність електроноакцепторної групи CF₃ у 6-трифторметил-2-тіоурацилі **29e** підвищує кислотність Гідрогену N³H шляхом

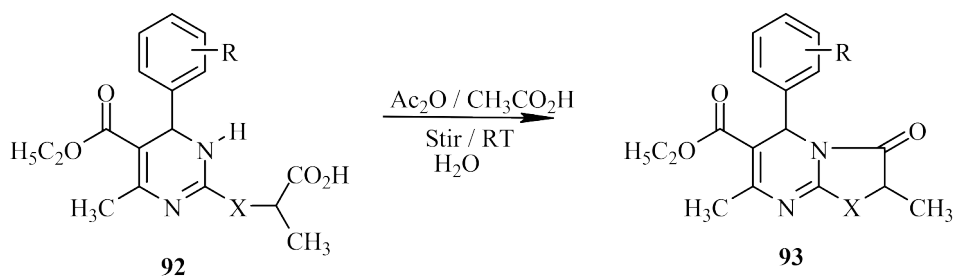
прямого сполучення з карбонільним фрагментом. В результаті 2-тіоурацил **29e** діє як амбідентний нуклеофіл. Отже, дія на атом вуглецю, приєднаний до хлору, атомом азоту N³ супроводжується відщепленням хлороводню. Результатом подальшої циклізації є утворення 2-фосфонільованих 5-оксопіримідинів **38a–c**. Утворення 3-фосфонільованих 5-оксопіримідинів **37a–c** обумовлено реалізацією звичайного сприятливого напрямку з атакою хлоретинілфосфату **30a–c** атомом сірки [9].



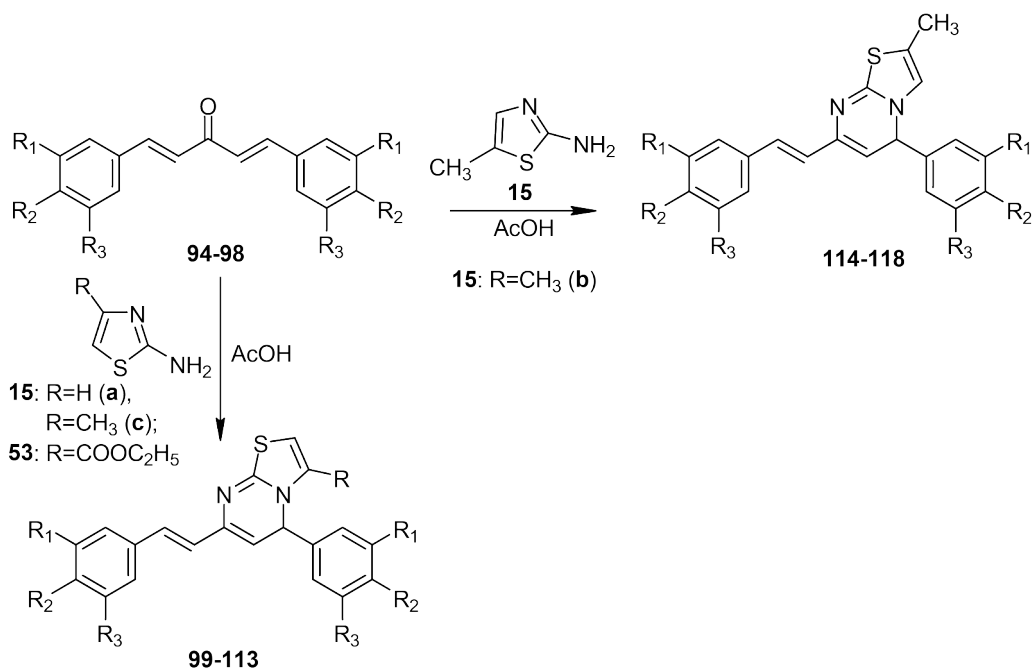
Синтетична стратегія отримання цільових сполук **54-91** проілюстровано на схемі. Цільові сполуки **54-91** були отримані реакцією 2-амінотіазолу **15a** або його заміщених похідних **15c**, **15b** та **53** з α,β -ненасиченими кетонами **41-52** в натрій етоксиді [10].



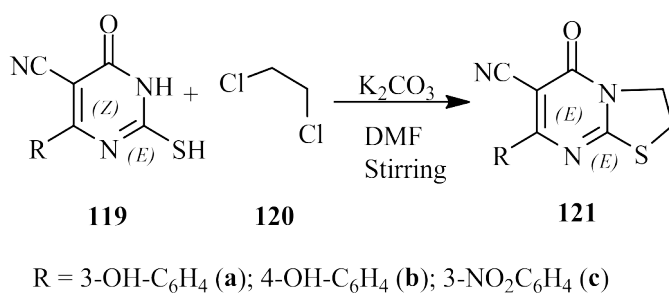
Спосіб синтезу класу сполук 6-етоксикарбоніл-2,7-диметил-5-(заміщений феніл)-5H-[1,3]оксазоло/тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2H)-он похідні **93a-f** і 6-етоксикарбоніл-2,7-диметил-5-заміщений феніл-похідний 1,5-дигідроімідазо-[1,2-*a*]-піримідин-3(2H)-ону **93g-h** узагальнено на схемі [11].



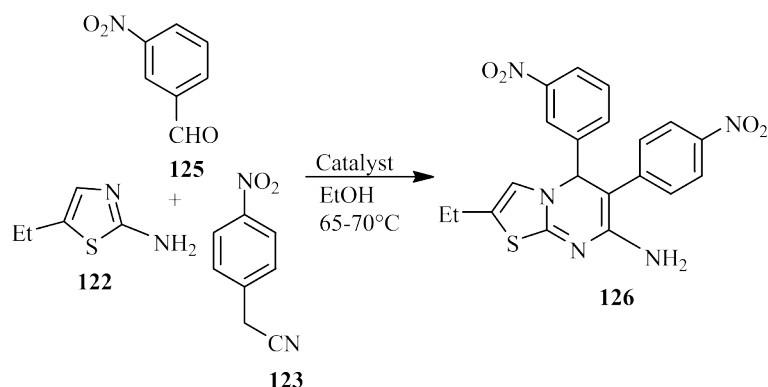
Діариліденові похідні **94-98** реагували з 2-амінотіазолом **15a**, 2-аміно-4-метилтіазолом **15c**, етил-2-амінотіазол-4-карбоксилатом **53**, 2-аміно-5-метилтіазол **15b** з утворенням сполук **99-113** і **114-118** [12].



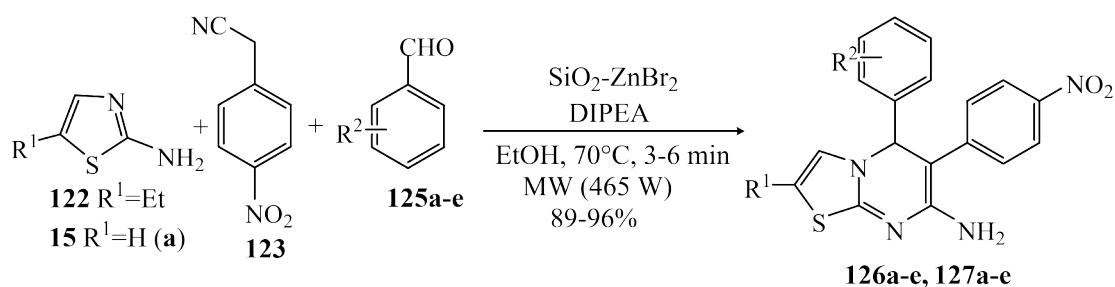
Перемішування виділених **119a–c** та 1,2-дихлоретану **120** в ДМФА в присутності карбонату калію, в результаті циклізації, дало продукти 7-(заміщені)-5-оксо-2,3-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрили **121a–c** [13].



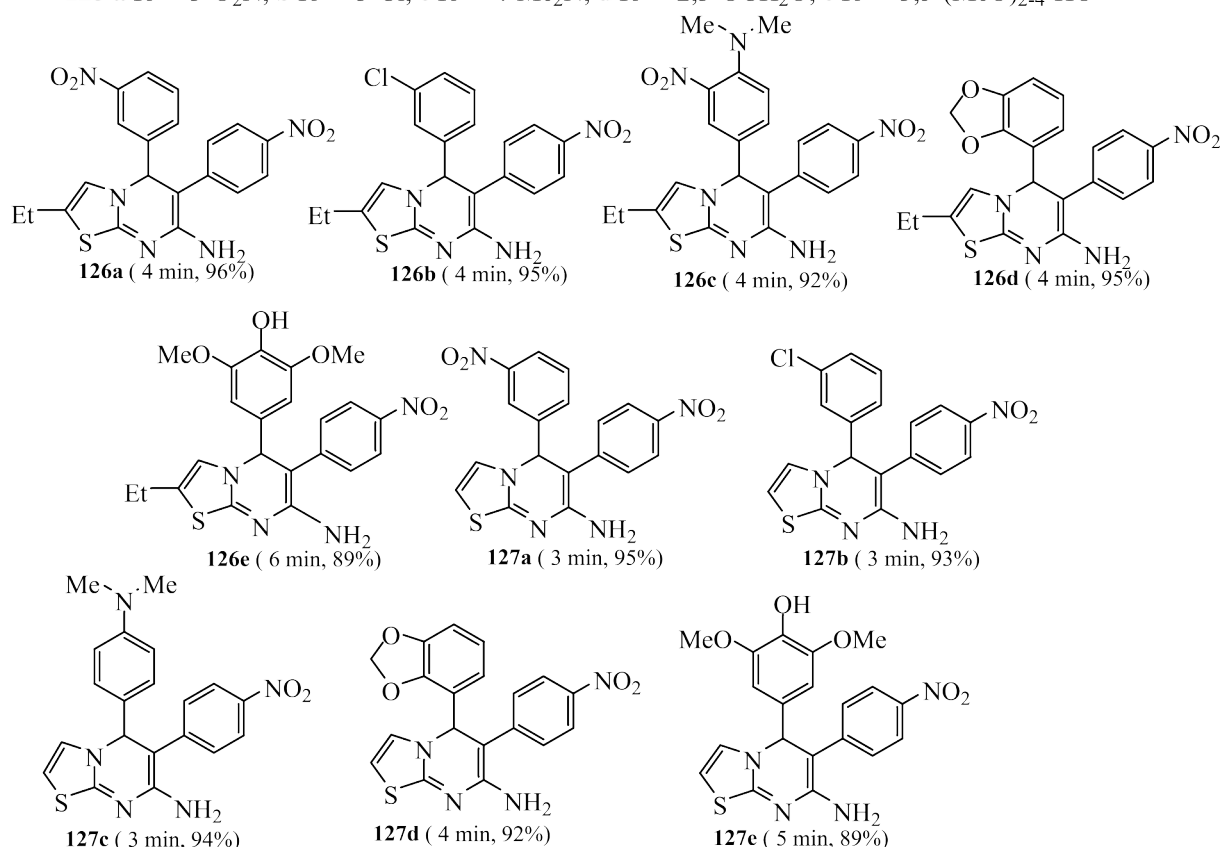
На початку була проведена реакція з 5-етилтіазол-2-аміном **122**, 2-(4-нітрофеніл)ацетонітрилом **123** і 3-нітробензальдегідом **125a** як модельні сполуки з використанням Et_3N як основи в EtOH при 65–70°C для отримання 2-етил-5-(3-нітрофеніл)-6-(4-нітрофеніл)-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-7-аміну **126a** [14].



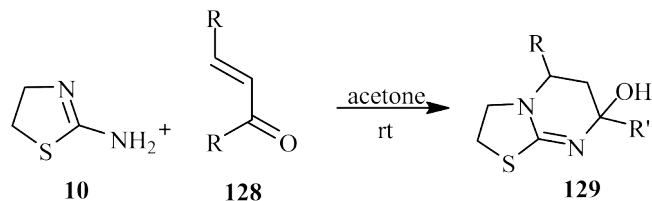
Були розроблені оптимальні умови для синтезу біциклічних сполук **126a–e** та **127a–e**, що забезпечують високі виходи (89–96%) та короткий час реакції 3–6 хв. Згідно з отриманими результатами, встановлено, що поєднання каталізатора $\text{SiO}_2\text{--ZnBr}_2$ з DIPEA є вискоєфективним для одержання тiazоло[3,2-*a*]піримідинів відомої структури [14].



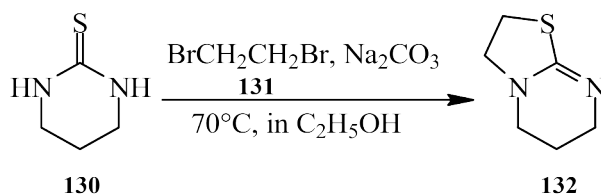
125 a $\text{R}^2 = 3\text{-O}_2\text{N}$, **b** $\text{R}^2 = 3\text{-Cl}$, **c** $\text{R}^2 = 4\text{-Me}_2\text{N}$, **d** $\text{R}^2 = 2,3\text{-OCH}_2\text{O}$, **e** $\text{R}^2 = 3,5\text{-(MeO)}_{2,4}\text{-HO}$



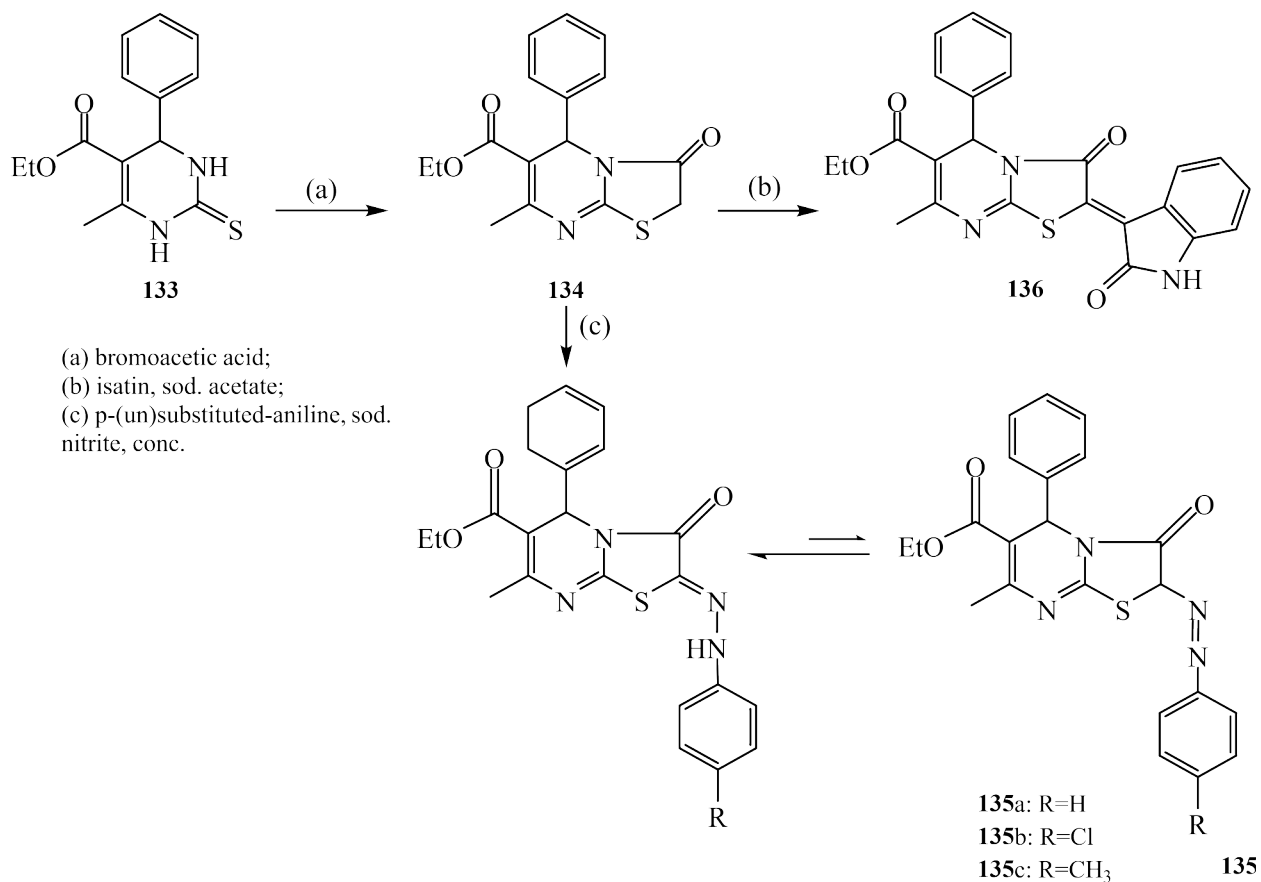
Найкращий метод для синтезу тетрагідротіазолопіримідинів **129a-j** включає взаємодію 2-амінотіазоліну **10** з ненасиченими альдегідами **128a-c** або ариліденацетони **128d-i** в ацетоні при кімнатній температурі. [15]



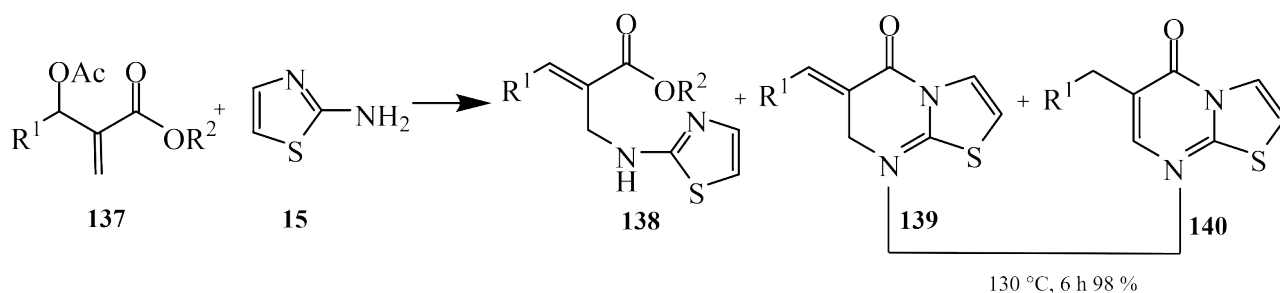
При взаємодії 3,4,5,6-тетрагідро-2-піримідинтіолу **130** в абсолютному етанолі з 1,2-диброметаном **131** в присутності натрій карбонату і кип'ятінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту при 70°C утворився 3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин **132** [16].



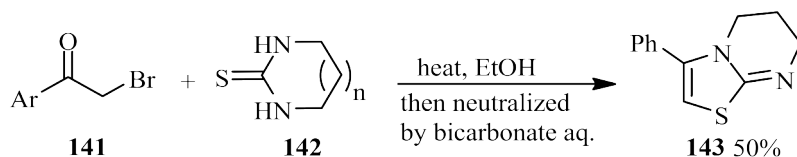
При взаємодії активного атома Карбону сполуки **134** з еквімолярною кількістю свіжоприготовленої солі арилдіазонію утворювалися відповідні 2-арилгідразонові похідні сполук **135a-c** [17].



За аналогією з нашою попередньою роботою, 5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-они **140** та відносно нестабільні проміжні продукти 6-бензиліден-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-они **139** утворилися в результаті реакції тіазол-2-аміну **15a** з адуктом ацетату **137** Моріта–Бейліса–Хілмана [18].



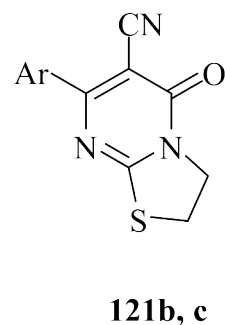
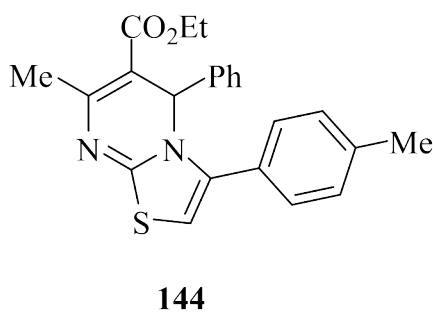
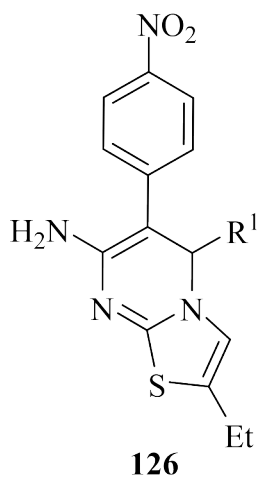
Небензопохідна **143** була легко синтезована відповідними похідними α -бромацетофенону **141** з циклічною тіосечовиною **142** шляхом нагрівання в EtOH з наступною нейтралізацією [19].



1.2. Біологічна активність сполук з тiazоло[3,2-*a*]піримідиновим циклом

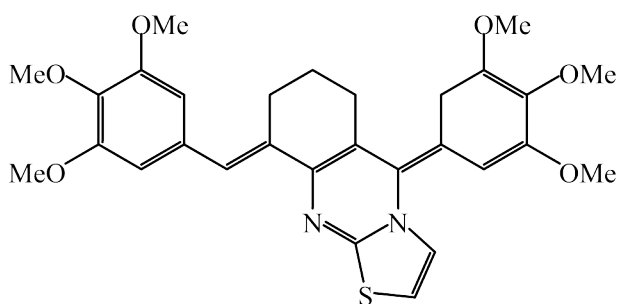
Функціоналізовані тiazоло[2,3-*a*]піримідини привертають значну увагу як перспективні молекули для біомедичних досліджень, зокрема у сфері пошуку нових антимікробних засобів. Серед похідних цього гетероциклічного класу виявлено сполуки з вираженими антибактеріальними та протигрибковими властивостями.

Зокрема, скринінг сполук типу **126** показав, що деякі з них проявляють активність проти грам-негативної бактерії *Pseudomonas aeruginosa* на рівні ефективності антибіотика тетрацикліну (MIC = 6,25 мкг/мл) [14]. Етил 7-метил-5-феніл-3-(*n*-толіл)-5*H*-тiazоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилат **144** інгібує ріст грам-позитивної бактерії *Bacillus cereus*. [17]. Також було встановлено, що похідні, які містять 3-нітрофенільну **121b** або 4-гідроксифенільну **121c** групи, характеризуються широким спектром антибактеріальної дії як проти грам-позитивних *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, так і грам-негативних мікроорганізмів *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* [13].

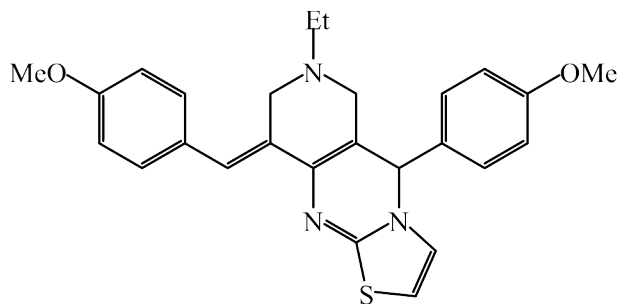


Функціоналізовані похідні тiazоло[2,3-*a*]піримідину **145**, **146**, **147** і **148** продемонстрували виражену протипухлинну активність проти широкого спектра злоякісних новоутворень, включаючи лейкемію, недрібноклітинний рак легень, колоректальний рак, пухлини центральної нервової системи, меланому, рак яєчників, нирок і простати. Зокрема, сполуки **145** і **146** виявили активність майже в дев'ять разів вищу за еталонний препарат 5-фторурацил зі значеннями GI₅₀, TGI та LC₅₀ відповідно 2,5 > 100 > 100 мкМ і 2,4; 9,1; 36,2 мкМ.

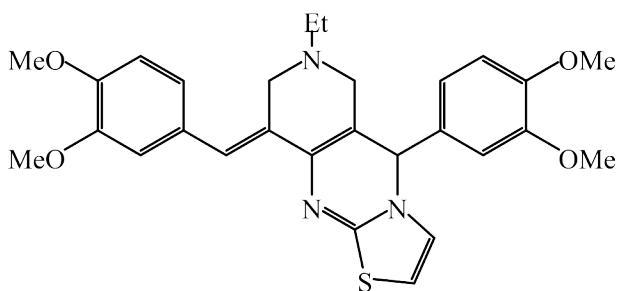
Сполуки **147** і **148** також перевірили ефективність 5-фторурацилу майже у сім разів, демонструючи значення GI_{50} , TGI і LC_{50} на рівні 2,9; 12,4; 46,6 мкМ та 3,0; 16,3; 54,0 мкМ відповідно [20].



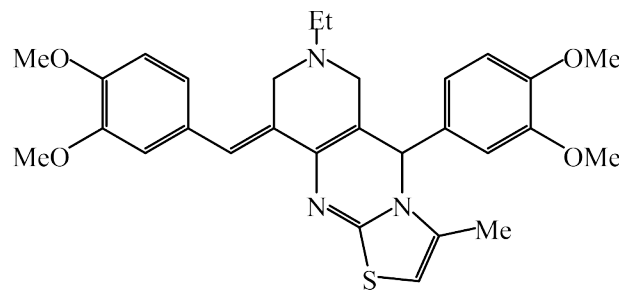
145



146

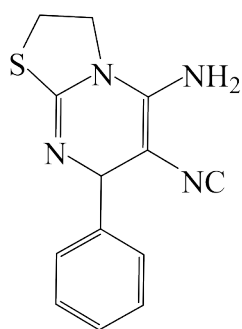


147

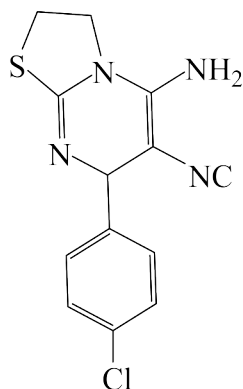


148

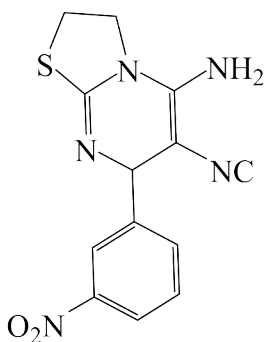
Деякі амінотіазоло[3,2-*a*]піримідини були досліджені як перспективні кандидати для застосування як позитивні інотропні, протизапальні та антигіпертензивні засоби як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*. Зокрема, сполуки **149** і **151** проявили значну інотропну активність, при цьому сполука **1.55** перевищила за ефективністю стандартний препарат амрион. Крім того, сполуки **151**, **152** продемонстрували помірну здатність знижувати артеріальний тиск, а 4-хлорпохідне **150** проявило протизапальну активність, яка була вдвічі вищою за дію аспірину [6].



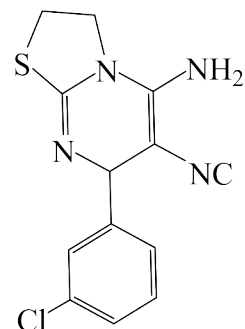
149



150

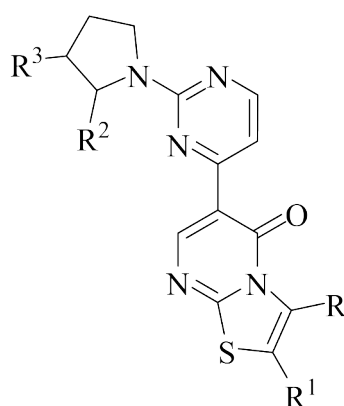


151



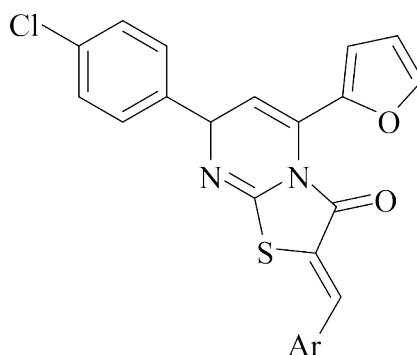
152

Інгібітори ацетилхолінестерази (AChE), основної терапевтичної мішені при хворобі Альцгеймера, застосовуються для покращення когнітивних функцій і відіграють ключову роль у лікуванні цього захворювання. Похідні з тіазоло[3,2-а]піримідиновим каркасом, зокрема 6-(2-(піролідин-1-іл)піримідин-4-іл) заміщені структури, виявили перспективну AChE-інгібіторну активність із показниками IC_{50} $13,10 \pm 0,53$, $16,02 \pm 0,46$ та $6,22 \pm 0,54$ мкМ. Зокрема, сполука **153** проявила інгібуючу дію, на рівні препарату галантаміну, але з вищою селективністю [21].



153

Похідні тіазоло[3,2-а]піримідинів з пара-замісниками такими як метил-, гідрокси-, фторо-, хлоро-, бромо- та нітрогрупи, продемонстрували виражену антиноцицептивну та протизапальну активність. Серед них сполука **154** з фтором у *para*-положенні виявилася найбільш перспективною, поєднуючи широкий спектр протизапальної та знеболювальної дії з низьким ульцерогенним потенціалом [22].



154

154 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

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ 2-АРИЛІДЕН-6,7-ДИГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПІРИМІДИН-3-ОНІВ (обговорення результатів)

Гетероциклічні сполуки та їхні конденсовані похідні займають провідне місце в сучасній органічній хімії та фармацевтичному синтезі завдяки своїй структурній різноманітності та здатності проявляти широкий спектр хімічних і біологічних властивостей. Висока реакційна здатність, а також функціональна гнучкість цих молекул робить їх цінними хімічними платформами для створення біологічно активних речовин, фармакологічно значущих агентів та аналогів природних сполук.

Останні десятиліття характеризуються зростаючим інтересом до гідрованих похідних тіазолопіримідинів, зумовленим їх унікальними структурними характеристиками та поліфункціональністю біологічної дії [26 20]. Зокрема, тіазолопіримідиновий каркас є фрагментом у структурі лікарських засобів із психотропною дією, таких як Ритансерин та Сетоперон [27 21]. Крім того, серед похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідину виявлено низку сполук з перспективною фармакологічною активністю. Гідрування азотовмісного циклу в даних системах модифікує електронну густину молекули, що сприяє її більш ефективній взаємодії з біомішенями та потенційному підвищенню біоактивності. Подібна трансформація, як правило, також покращує водорозчинність молекул, що є критично важливим фактором для підвищення біодоступності потенційних лікарських засобів. Усе це визначає актуальність дослідження 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинів як перспективних субстратів для розробки нових фармакологічно активних сполук із покращеними фармакокінетичними характеристиками.

Водночас вагоме місце у фармацевтичній хімії посідають також похідні ароматичних альдегідів, які демонструють значний клінічний потенціал та багатогранний спектр фармакологічної дії. Серед них особливу увагу привертають сполуки з ариліденовими фрагментами, які відзначаються

вираженою протизапальною [28, 29 22, 23], антималярійною [30 24] та протипухлинною активністю [28, 31 22, 25].

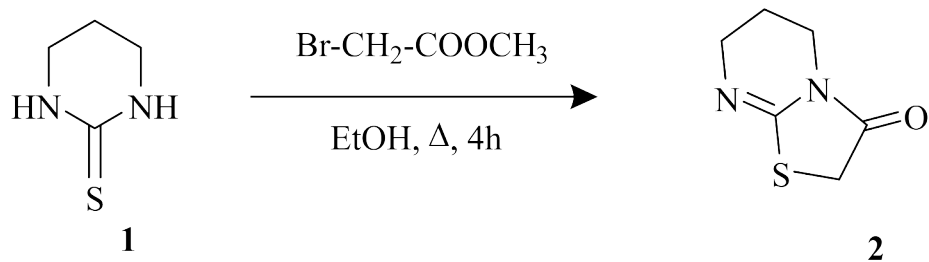
Зважаючи на вищевикладене, у межах даного дослідження було запропоновано конструктивний підхід до створення нових гібридних структур шляхом поєднання двох фармакофорно активних фрагментів – 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинового скафолду та бензиліденової групи як потенційно ефективної стратегії синтезу біоактивних молекул із вираженим фармакологічним потенціалом.

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

З огляду на сталий науковий інтерес до створення нових фармакологічних агентів із вираженою антиоксидантною активністю, а також з урахуванням встановленого взаємозв'язку між механізмами розвитку запалення та процесами окисного стресу й редокс-дисбалансу [32-34 26–28], основною метою даного дослідження стало визначення антиоксидантного потенціалу (зокрема, здатності до поглинання вільних радикалів DPPH) новосинтезованих похідних з тіазолопіримідиновим ядром.

Розроблена стратегія синтезу передбачала використання як вихідного реагенту гідрованої гетероциклічної сполуки – тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону. Таким чином анелювання тіазольного фрагмента до тіонової системи **1** здійснювали за модифікованою методикою [35 29] шляхом кип'ятіння в етанолі протягом 4 годин. У результаті реакції конденсації було одержано цільову сполуку – 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **2**, фізико-хімічні характеристики якої повністю узгоджуються з відомими літературними даними.

Схема 2.1.1.

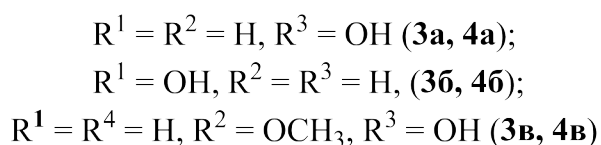
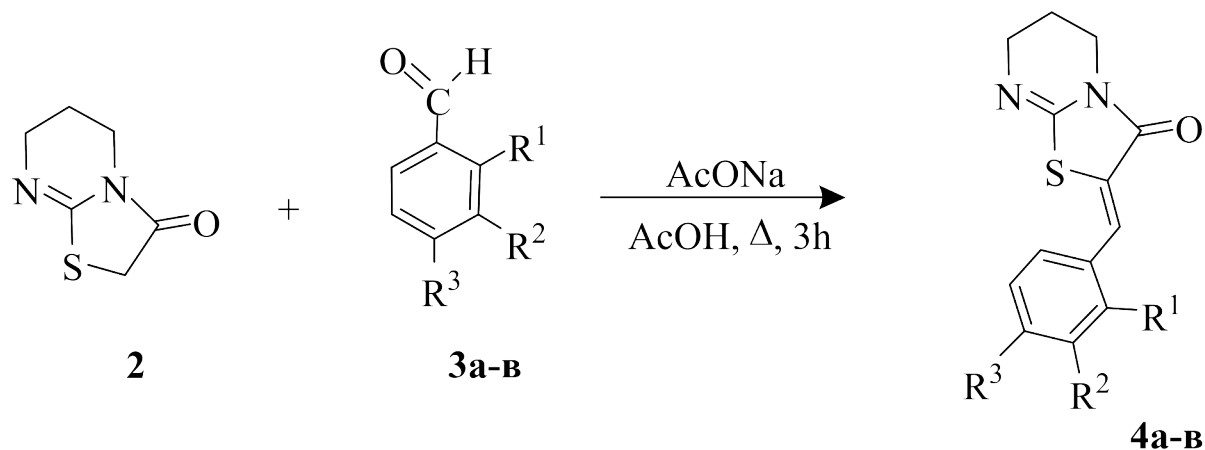


2.2. Синтез ряду нових 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]- піримідин-3(5*H*)-онів

Одним із ефективних підходів до структурної модифікації гетероциклічних систем, зокрема для створення сполук функціоналізованих фармакофорно активними фрагментами є реакція Кневенагеля. Цей метод полягає у конденсації активного метиленового компонента тіазолінопіримідинового ядра з карбонільною сполукою у присутності слабкої основи або аміну. Запропонований синтетичний підхід є зручним у реалізації та дає змогу одержувати нові гетероциклічні структури, які можуть бути використані як перспективні білдинг-блоки в медичній хімії.

Зокрема, у реакції з тіазолінопіримідином **2** було апробовано декілька заміщених ароматичних альдегідів **3а–в**. Встановлено, що взаємодія сполуки **2** з альдегідами **3а–в** у середовищі оцтової кислоти при кип'ятінні протягом 3 годин приводить до одержання відповідних 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **4а–в**. Ключову роль у перебігу цієї реакції відіграє наявність основи — безводного ацетату натрію, який каталізує процес конденсації.

Схема 2.2.1.



Склад та будова вперше синтезованих сполук надійно підтверджена результатами вимірів ЯМР ^1H та ^{13}C спектрів, хроматомас-спектрів та елементарним аналізом, які наведені в експериментальній частині. Так, у ЯМР ^1H спектрах синтезованих 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5H)-онів **4a-v** ідентифіковані сигнали шести протонів трьох CH_2 -груп гідрованого піримідинового кільця в діапазонах 1.81-1.88, 3.52-3.54, 3.69-3.71 м.ч., сигнали ароматичного типу бензенowego циклу при 6.91-7.34 м.ч. та синглет групи CH біля подвійного зв'язку ариліденового замісника при 7.55-7.92 м.ч.

Рис. 2.1. Спектри ^1H ЯМР (Z)-2-(4-гідроксибензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 4a.

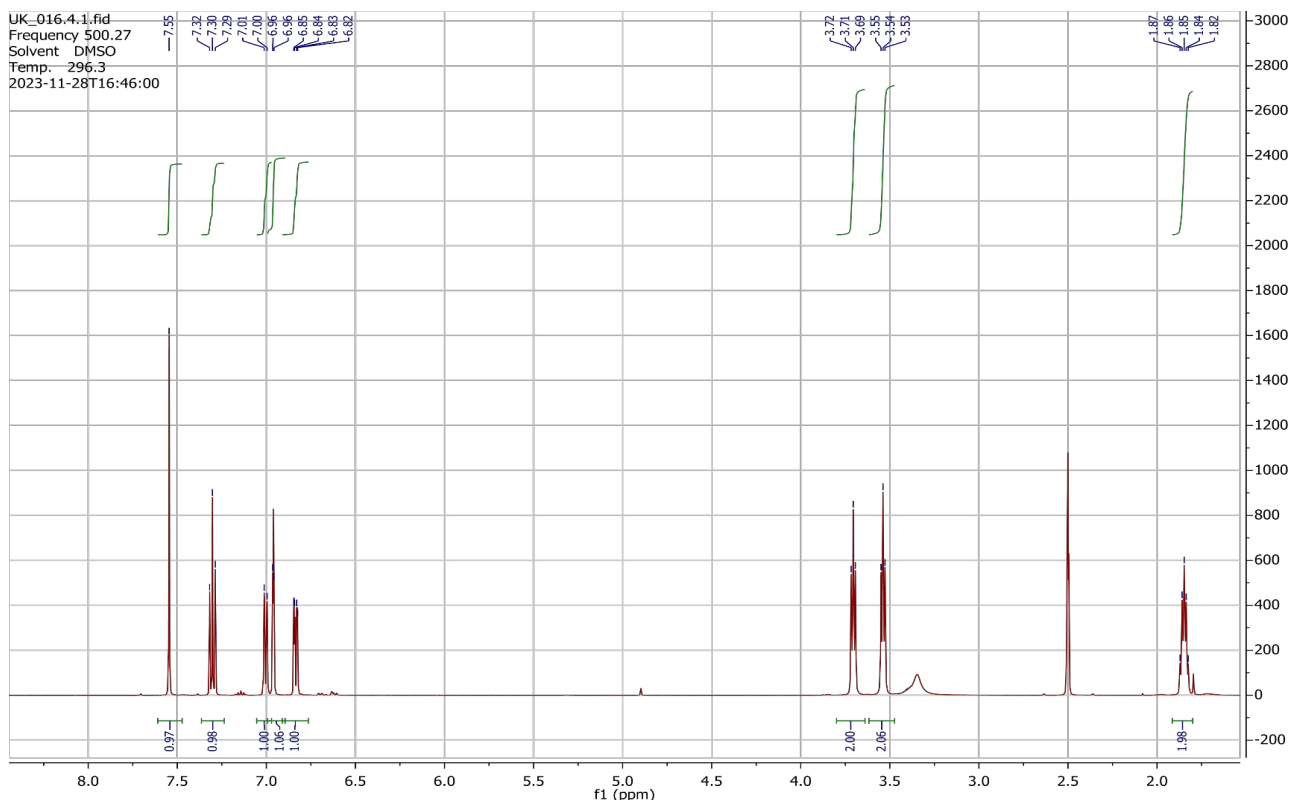


Рис. 2.2. Спектри ^{13}C ЯМР (Z)-2-(4-гідроксибензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 4a.

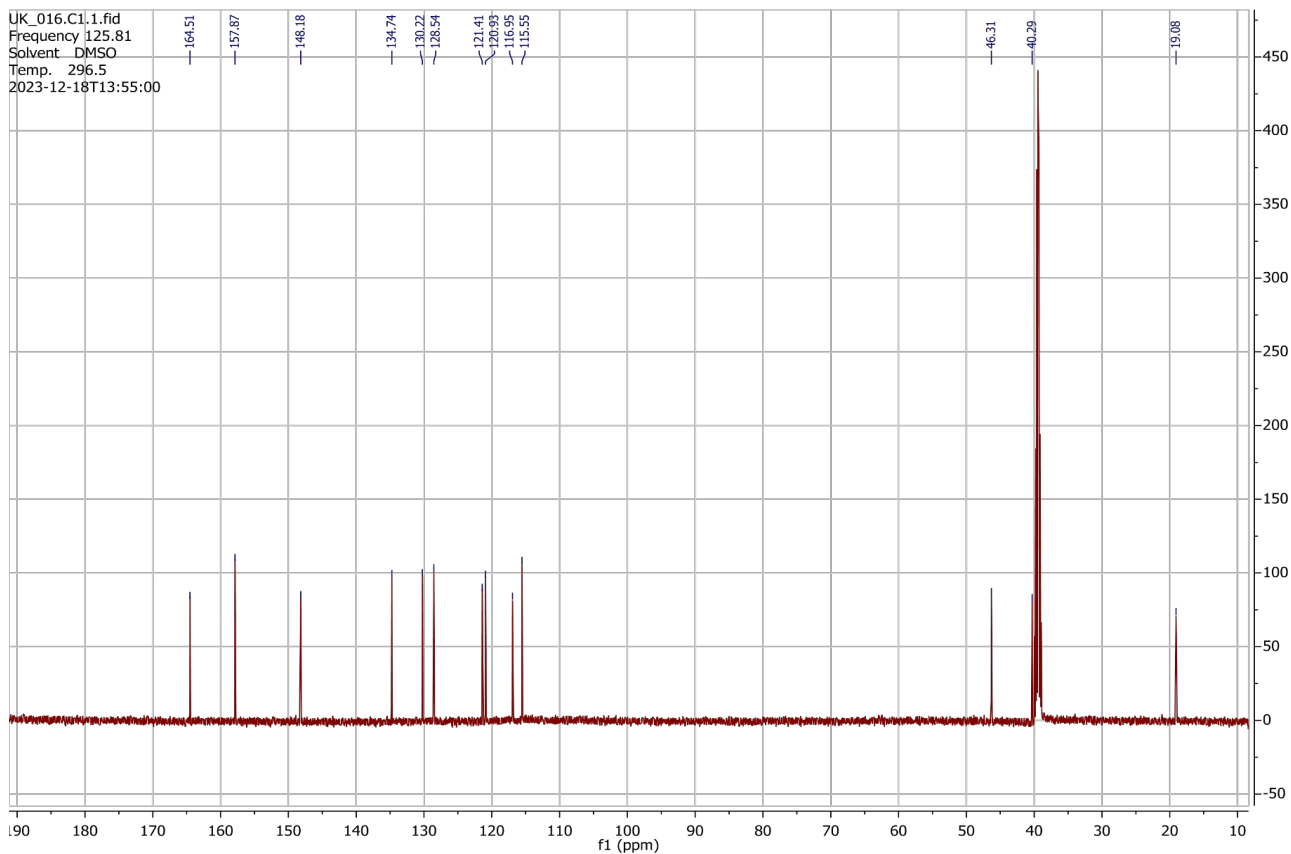


Рис. 2.3. Спектри ^1H ЯМР (Z)-2-(2-гідроксибензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 4б.

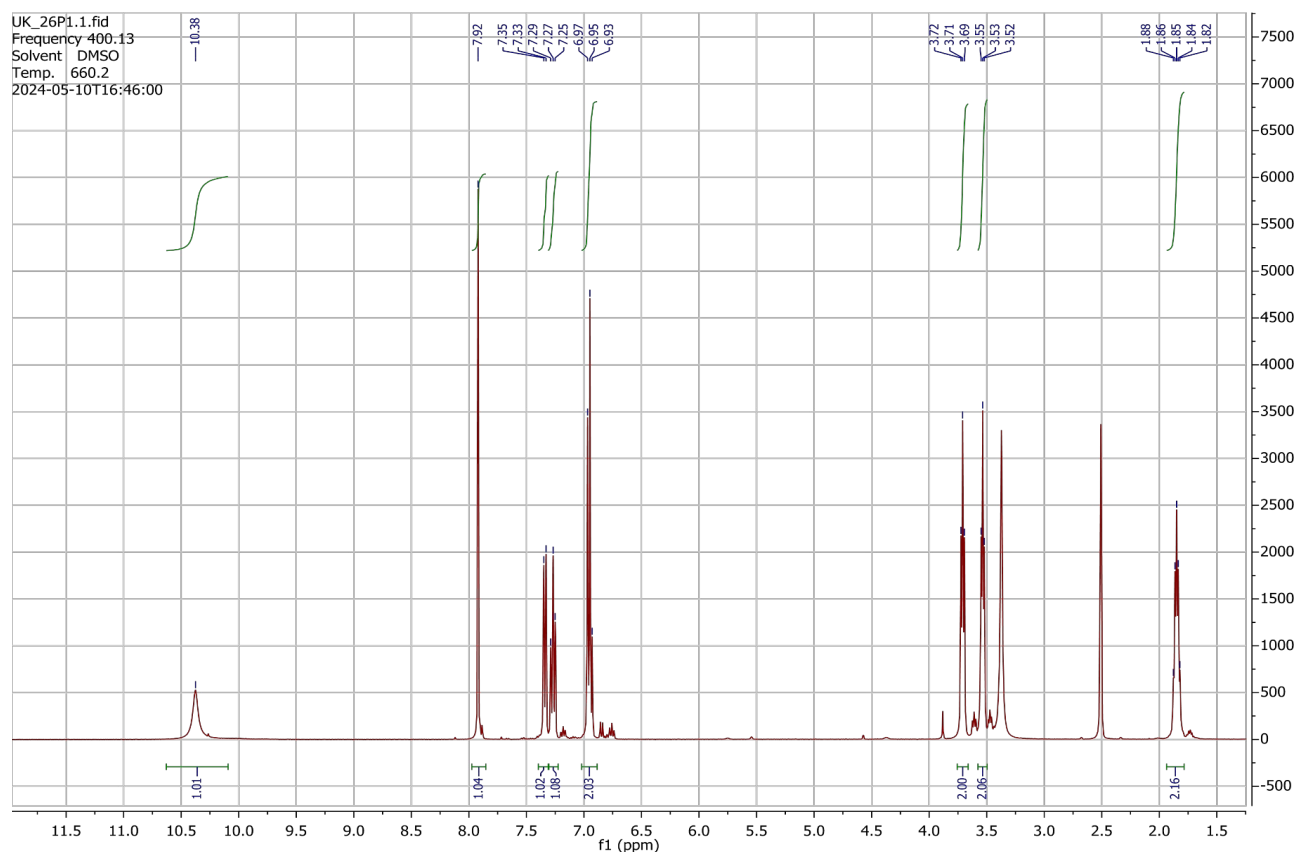


Рис. 2.4. Спектри ^{13}C ЯМР (Z)-2-(2-гідроксибензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 4б.

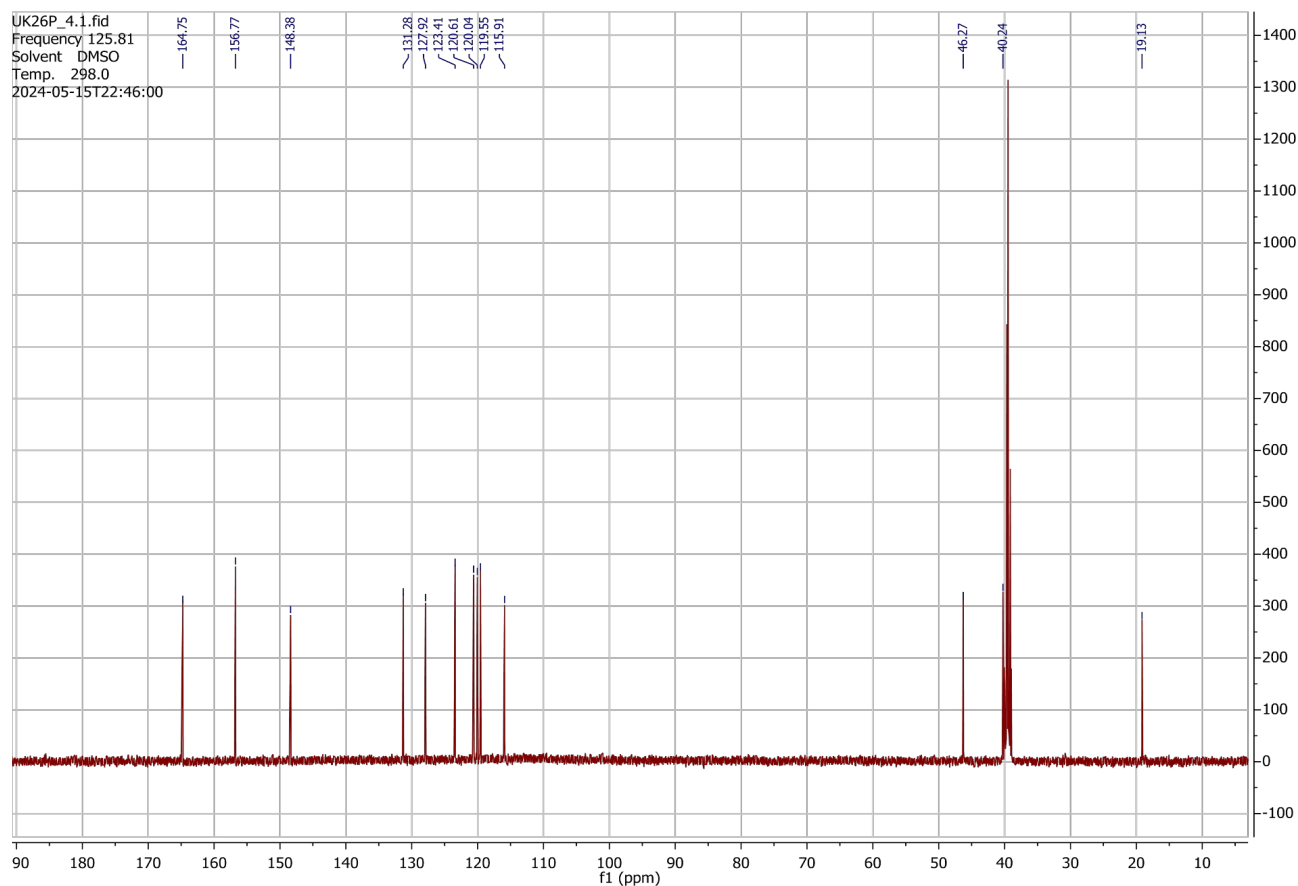


Рис. 2.5. Спектри ^1H ЯМР (Z)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 4в.

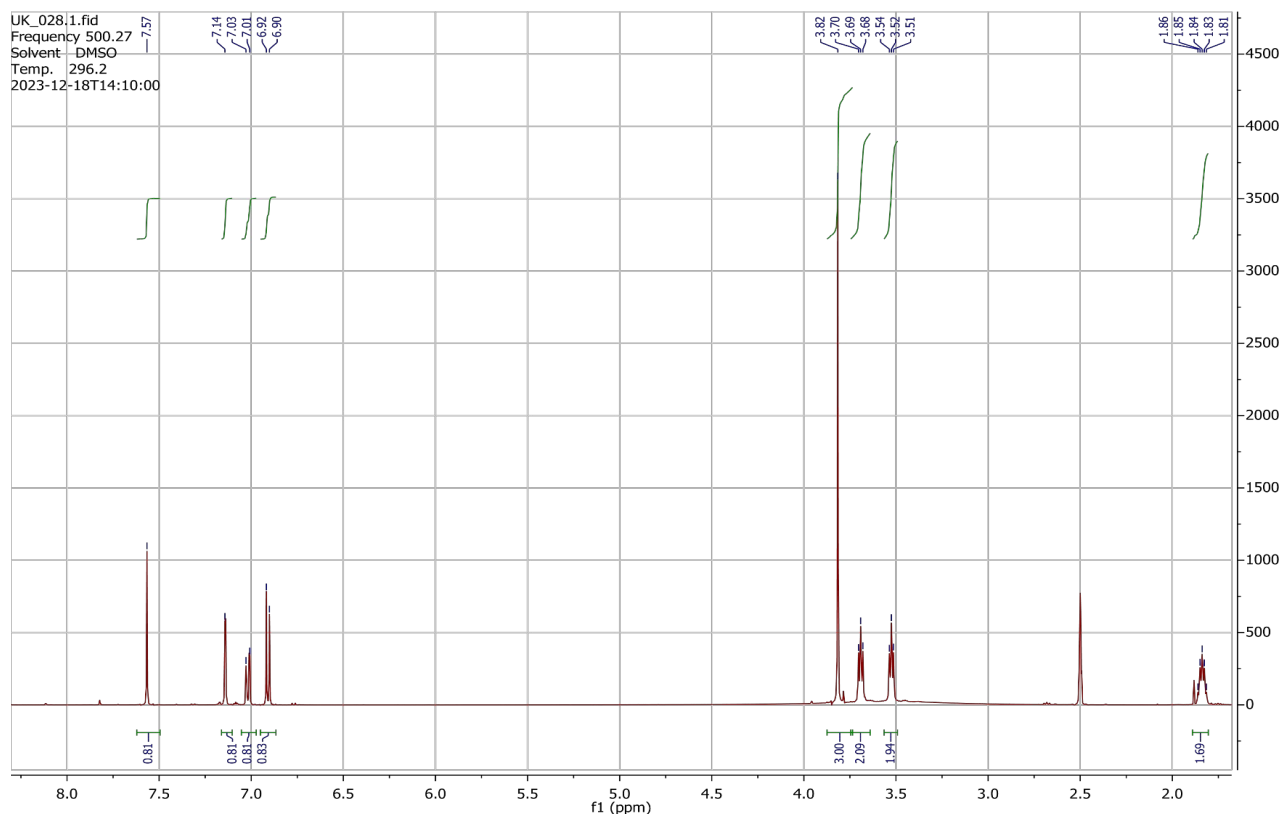
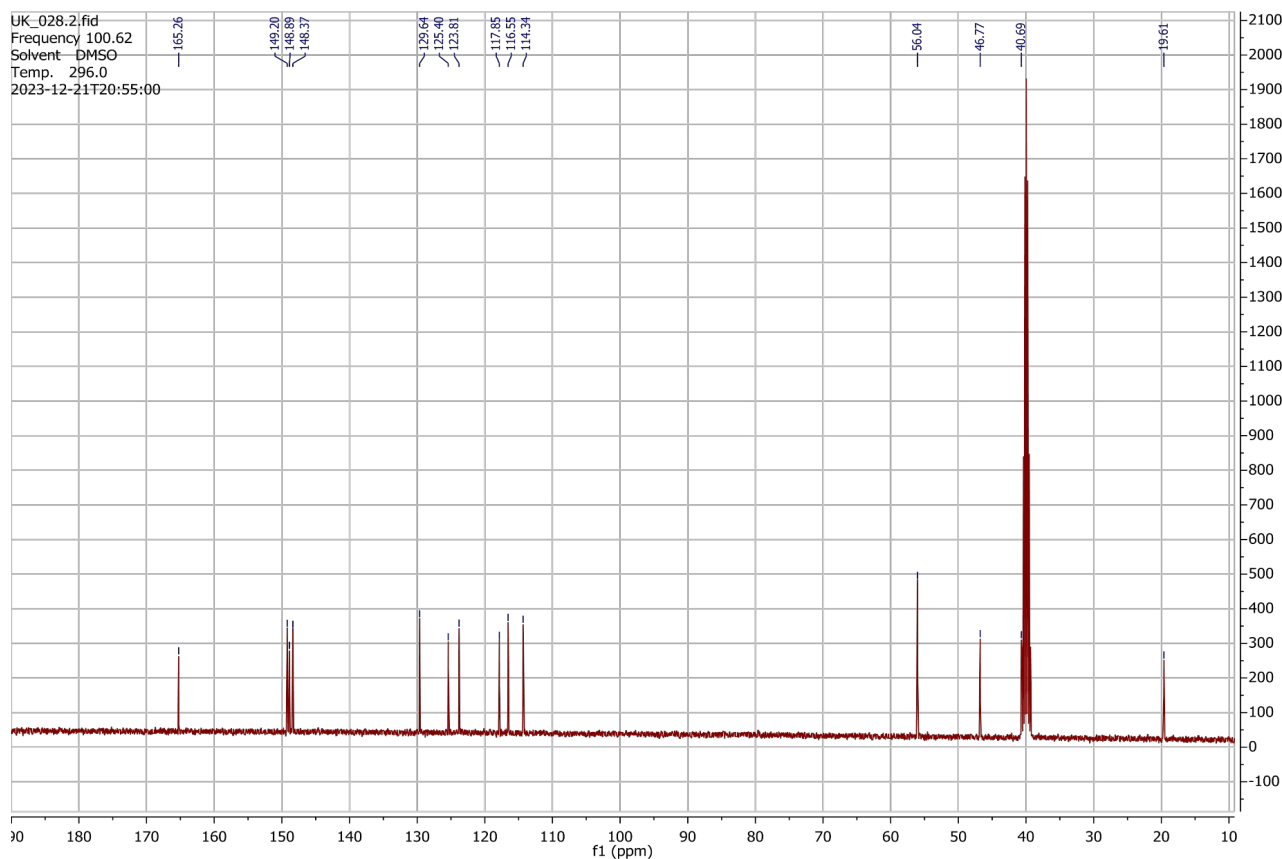


Рис. 2.6. Спектри ^{13}C ЯМР (Z)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 4в.



2.3. Дослідження антиоксидантних/антирадикальних властивостей 2-(арилідензаміщених)-6,7-дигідро-5H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(2H)-онів в умовах DPPH-тесту

У класичному розумінні антиоксидантна активність визначається як здатність хімічних сполук нейтралізувати або уповільнювати вільнорадикальне окиснення (ВРО) органічних молекул, спричинене мономолекулярним киснем або активними формами кисню (АФК). Таким чином, антиоксиданти опосередковано або безпосередньо впливають на перебіг оксидативного стресу у біологічних системах. Втім, згідно з сучасними уявленнями, до формування та реалізації оксидативного стресу долучаються активні форми інших біогенних елементів, таких Нітроген, Сульфур, Карбон, Селен тощо, що суттєво розширює спектр механізмів дії антиоксидантів.

На початкових етапах дослідження антиоксидантної активності переважно в умовах *in vitro*, основним критерієм оцінки слугує здатність сполуки виступати «пасткою» (англ. *scavenger*) для вільних радикалів — тобто поглинати або деактивувати їх. Існує низка ефективних методик, що відрізняються за складністю виконання, чутливістю та інформативністю щодо механізмів антирадикальної дії.

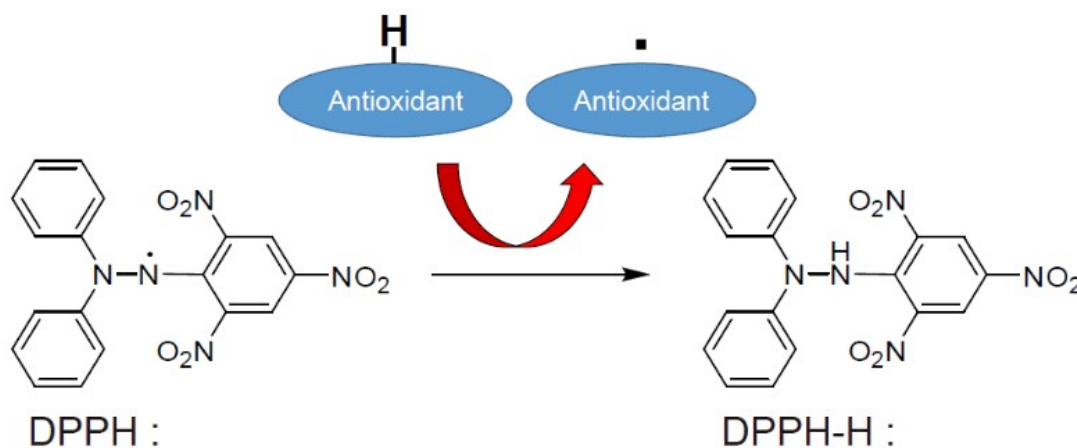
До найпоширеніших експрес-методів належать: DPPH, що базується на використанні стабільного радикалу 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу; ABTS — застосовує радикал-катіони 2,2'-азино-біс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонової кислоти); FRAP — визначає здатність зразка відновлювати іони Fe^{3+} у комплексі з трипіридилтриазином (TPTZ) до Fe^{2+} при низькому pH; ORAC — оцінює ефективність поглинання кисневих радикалів ($\text{ROO}\cdot$).

Ці підходи дозволяють всебічно охарактеризувати антиоксидантний потенціал органічних молекул та з'ясувати можливі механізми їхньої дії.

Серед зазначених методів, DPPH-тест є особливо зручним для скринінгової оцінки великої кількості сполук, оскільки він простий у виконанні, відтворюваний та не потребує складного обладнання [30]. Метод

базується на взаємодії стабільного фіолетового радикалу DPPH з потенційним антиоксидантом, внаслідок чого відбувається знебарвлення розчину, що кількісно реєструється спектрофотометрично. Схематична взаємодія DPPH із антиоксидантом наведена на рисунку 2.7.

Рисунок 2.7.



З фізико-хімічної точки зору, DPPH (2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил) є кристалічною речовиною з характерним інтенсивним фіолетово-чорним забарвленням, що добре розчиняється в органічних розчинниках, але практично нерозчинна у воді. У твердому стані DPPH є хімічно стабільним, тоді як у розчинах він схильний до деструкції під дією світла. Завдяки наявності неспареного електрона, молекула DPPH проявляє парамагнітні властивості, що дозволяє використовувати її, зокрема, в дослідженнях електронного спінового резонансу (ESR).

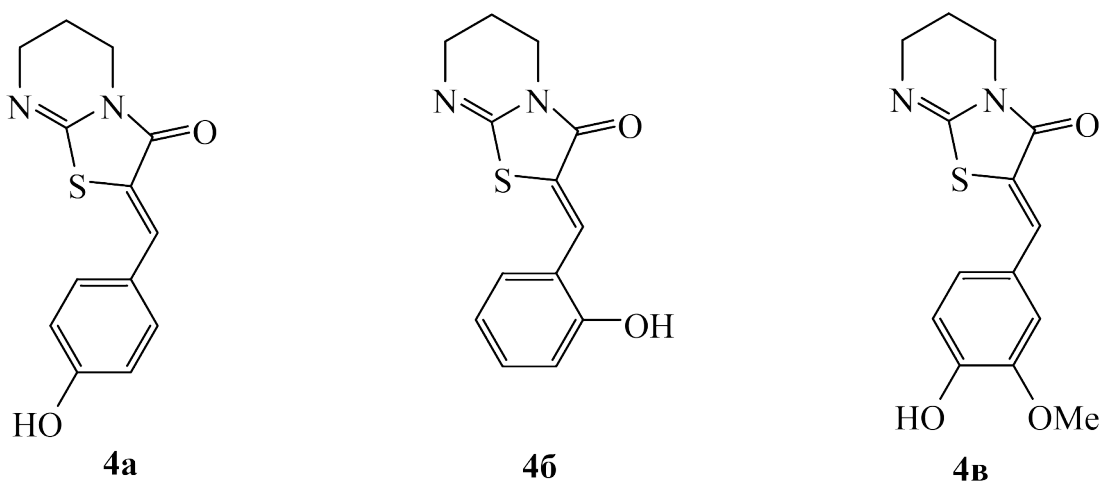
Метод з використанням DPPH є одним із найбільш поширених і доступних підходів до оцінки загальної антирадикальної активності сполук. Його принцип ґрунтується на вимірюванні змін інтенсивності забарвлення спиртового розчину стабільного радикалу DPPH до і після взаємодії з досліджуваними речовинами. Початковий розчин DPPH має інтенсивне пурпурно-синє забарвлення, яке змінюється на світло-жовте в разі відновлення радикалу антиоксидантом. Зменшення інтенсивності кольору розчину прямо пропорційне зменшенню концентрації вільного радикалу, що дозволяє візуально оцінювати наявність антиоксидантної активності. Завдяки цій

властивості, метод зручно застосовувати в експрес-аналізі, зокрема в тонкошаровій хроматографії, де він виступає як якісний індикатор наявності антирадикальної дії тестованих речовин.

Для кількісного визначення рівня антиоксидантного ефекту проводиться вимірювання оптичної густини (абсорбції) змішаного розчину досліджуваної сполуки з DPPH, зазвичай у спиртовому середовищі, при довжині хвилі 500–550 нм, де спостерігається максимальна різниця в поглинанні світла між початковою (радикальною) та відновленою формами DPPH. Порівняння оптичної густини контрольного зразка із невідновленим DPPH та досліджуваних сумішей дозволяє розрахувати відсоток інгібування забарвлення, що служить кількісним показником антиоксидантної активності. Цей метод є універсальним і широко застосовується для оцінки радикал-захоплювальної здатності як чистих індивідуальних сполук, так і екстрактів природного походження різного складу та концентрації.

Дизайн запланованих та реалізованих нами експериментальних досліджень включав оцінку активності поглинання радикалів DPPH усіх вперше синтезованих 2-(арилідензаміщених)-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(2*H*)-онів (рисунок 2.8).

Рисунок 2.8

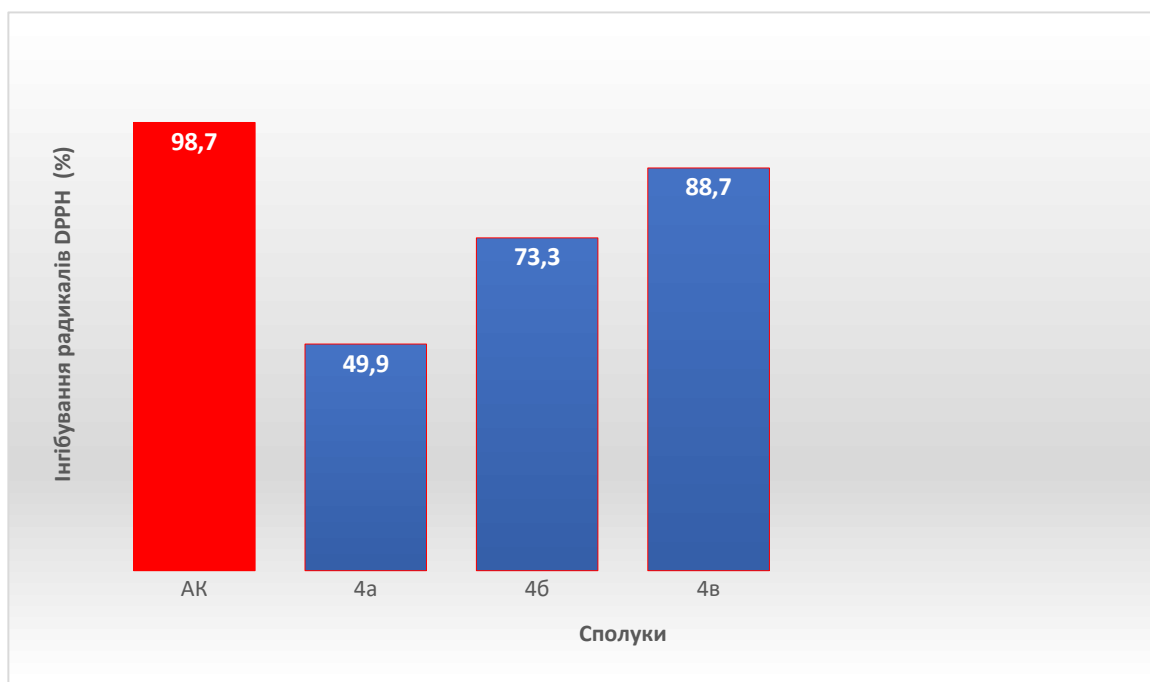


На початковому етапі дослідження сполуки 4а–д були переведені в умови, максимально наближені до фізіологічних. Робочі розчини тестованих речовин готували в метанолі, після чого до них додавали трис-НCl буфер з pH 7,40. Стокові розчини кожної сполуки готували в єдиній концентрації – 5,0

мМ, що дозволяло оптимізувати витрати як за часом, так і за кількістю використаних речовин, забезпечуючи при цьому оперативне виявлення зразків із потенційно вираженою антиоксидантною активністю. Як еталонну сполуку використовували аскорбінову кислоту, розчинену в метанолі в концентрації 9 мг/мл. Оптичну густину кожного зразка вимірювали через 60 хвилин після додавання робочого розчину DPPH.

Оцінку радикал-поглинаючої активності здійснювали шляхом розрахунку відсотку інгібування вільних радикалів (%). Дані скринінгу та відповідні значення відсотку пригнічення радикалів при концентрації 5,0 мМ для сполук **4a–в** і аскорбінової кислоти наведені на рисунку 2.9.

Рисунок 2.9



Інгібування радикалів DPPH похідними **4a–в** у концентрації 5 мМ. Аскорбінову кислоту (АК) використовували як позитивний контроль (зелений). Найбільшу активність показала сполука **4v**.

За результатами скринінгу встановлено, що серед тестованих похідних, сполука **4v** проявила найвищу здатність/активність до поглинання радикалів і характеризується значенням відсотку пригнічення вільних DPPH - радикалів 88,7%. Трохи нижчий відсоток інгібування показала сполука **4b** на рівні 73,3%. Найнижчим значенням відсотку пригнічення вільних DPPH – радикалів в межах 49,9% характеризується сполука **4a**, що можна трактувати як

помірну активність за даних експериментальних умов. Стандарт - аскорбінова кислота (5 mM) характеризувалась значенням відсотку пригнічення вільних DPPH - радикалів 98,7%, що є задовільно для умов досліду і є характеристикою правильного вибору експериментальних умов у відношенні підбору концентрації тестованих сполук та референс препарату.

Важливо відзначити з точки зору взаємозв'язку “молекулярна структурна – антиоксидантна активність” що тестовані похідні, які містять в молекулі бензиліденові фрагменти з групами –OMe і -ОН, які класичному варіанті розглядаються як потенційні перспективні фармакофори для посилення антирадикального ефекту, по різному показали себе в даному експерименті. Схоже не виявила бажаної антирадикальної активності сполука **4a**, що містить у своїх молекулі гідроксильну групу в 3-му положенні, на відміну від ізомерної їй сполуки **4б**, яка містить гідроксильну групу в 2-му положенні бензиліденового фрагмента і пригнічує вільні DPPH - радикали на рівні 73,3%. Найвищий показник інгібування радикалів продемонстрував 2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **4д** (I = 88,7%), який містить дві електронодонорні групи –OMe і -ОН і може представляти інтерес для подальших досліджень як потенційний синтетичний антиоксидант.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 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.

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 2. До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, масляною банею та холодильником з водяним охолодженням, внесли 0.6 г (5.17 ммоль) сполуки **1** 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 NaHCO_3 до $\text{pH}=7$. Розчин після нейтралізації екстрагували тричі по 20 мл CHCl_3 та сушили Na_2SO_4 . Розчин випарили, одержали масло яскраво оранжевого кольору, яке дуже швидко закристалізувалося.

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Загальна методика одержання 2-ариліден-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-онів 4a-д.

До розчину 0,5 г (3,2 ммоль) 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-ону **2** в 5 мл оцтової кислоти додавали 0,26 г (0,32 ммоль) ацетату натрію. Після розчинення компонентів до отриманого розчину додавали 0,32 ммоль відповідного заміщеного бензальдегіду **3**. Розчин кип'ятили протягом трьох годин, охолоджували і додавали лід для утворення осаду. Проводили фільтрацію за допомогою нутч-фільтра і сушили отриманий

кристалічний залишок на повітрі. Отриманий продукт кристалізували з етанолу.

3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих сполук використовували аналіз інгібування радикалів дифенілпікрилгідразиду (DPPH) згідно описаної методики [30].

ВИСНОВКИ

1. На основі систематизованого аналізу науково-інформаційних джерел, представлених у базах даних *Elsevier* та *PubMed*, узагальнено сучасні синтетичні підходи до одержання та хімічної модифікації гетероциклічних молекул – гідрованих похідних тiazоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону.
2. З використанням реакції конденсації між 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-оном і рядом заміщених бензальдегідів синтезовано серію нових 2-ариліден-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **4a–д** з виходами 43–85%.
3. Структури синтезованих гетероциклічних систем було надійно встановлено за допомогою комплексу фізико-хімічних методів, зокрема ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії, а також хроматомас- спектрометрії.
3. Антиоксидантний потенціал одержаних сполук досліджено з використанням експрес-методу інгібування стабільних DPPH-радикалів. Результати дослідження свідчать про наявність помірної антиоксидантної активності в більшості синтезованих зразків.
4. Максимальну антирадикальну активність продемонструвала сполука 2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **4д**, ступінь інгібування якої склав 88,7%, що дозволяє розглядати її як перспективного кандидата для створення синтетичних антиоксидантних агентів.
5. Встановлено, що природа замісників у бензиліденовому фрагменті має визначальний вплив на рівень антиоксидантної активності: зокрема, наявність електронодонорних функціональних груп – метоксильної -OMe та гідроксильної -ОН у 3-му та 4-му положеннях арильного фрагменту суттєво посилює антирадикальні властивості відповідних похідних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Farouk E.M., Mohamed A.B., Fawzi F.M. An Overview on Synthetic 2-Aminothiazole-Based Compounds Associated with Four Biological Activities. *Molecules*. 2021. 26(5). 1449.
2. Hassan G.S. Synthesis and antitumor activity of certain new thiazolo[2,3-*b*]quinazoline and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine analogs. *Med. Chem. Res.* 2014. 23. 388-401.
3. Nagarapu L., Vanaparthi S., Bantu R., Kumar C.G. Synthesis of novel benzo[4,5]thiazolo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylate derivatives and biological evaluation as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. 69. 817-822.
4. Devineni S.R., Madduri T.R., Chamarthi N.R., Liu C.-Q., Pavuluri C.M. 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. Comp.* 2019. 55. 266-274.
5. Bhalgat C.M., Ramesh B. Synthesis, antimicrobial screening and structure–activity relationship of novel pyrimidines and their thioethers. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.* 2014. 52. 259-267.
6. Jeanneau-Nicolle E., Benoit-Guyod M., Namil A., Leclerc G. New thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives, synthesis and structure-activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* 1992. 27. 115-120.
7. Nadeem M.S., Khan J.A., Kazmi I., Rashid U. Design, Synthesis, and Bioevaluation of Indole Core Containing 2-Arylidine Derivatives of Thiazolopyrimidine as MultitargetInhibitors of Cholinesterases and Monoamine Oxidase A/B for the Treatment of Alzheimer Disease. *ACS Omega*, 2022. 7. 9369–9379.
8. Abdallah A. E. M., Mohareb R. M., Helal M. H. E., Mofeed G. J. Synthesis and Anticancer Evaluations of Novel Thiazole Derivatives Derived from 4-Phenylthiazol-2-amine. *ACSi*. 2021. 68. 604–616.

9. Kaskevich, K. I. *et al.* Synthesis of 3(2)-phosphonylated thiazolo[3,2-*a*]oxopyrimidines. *Beilstein J. Org. Chem.* 2020. 16. 1947–1954.
10. Hassan G. S., El-Messery S. M., Abbas A. Synthesis and anticancer activity of new thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines: DNA binding and molecular modeling study. *Bioorganic Chemistr.* 2017. 74. 41–52.
11. Keshari M., Khan R. A., Khalilullah H., Yusuf M., Ahmed B. Pharmacophore modeling, design, and synthesis of potent antihypertensives, oxazolo/thiazolo-[3,2-*a*]-pyrimidin-3(2*H*)-one, and 1,5-dihydroimidazo-[1,2-*a*]-pyrimidin-3(2*H*)-one derivatives: A pilot trial. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2020. 30. 127604.
12. Al-Rashood S. T. *et al.* New thiazolopyrimidine as anticancer agents: Synthesis, biological evaluation, DNA binding, molecular modeling and ADMET study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2020. 30. 127611.
13. Bhalgat C. M., Ramesh B. Synthesis, antimicrobial screening and structure–activity relationship of novel pyrimidines and their thioethers. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* 2014. 52, 259–267.
14. Devineni S. R., Madduri T. R., Chamarthi N. R., Liu C.-Q., Pavuluri C. M. An efficient microwave-promoted three-component synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines catalyzed by SiO₂–ZnBr₂ and antimicrobial activity evaluation. *Chem Heterocycl Comp.* 2019. 55, 266–274.
15. Yaremenko F. *et al.* 5,7-Substituted thiazolo[2,3-*a*]pyrimidines: Synthesis, stereochemistry and crystal structure. *Journal of Molecular Structure.* 2008. 874. 57–63.
16. Wang Y., Han Y., Zhang L. Binary catalytic system for homo- and block copolymerization of ϵ -caprolactone with δ -valerolactone. *RSC Adv.* 2020. 10. 25979–25987.
17. Abdel Moty S. G., Hussein M. A., Abdel Aziz S. A., Abou-Salim M. A. Design and synthesis of some substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives of potential biological activities. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2016. 24. 119–132.

18. Zhong W., Guo B., Lin F., Liu Y., Su, W. Regioselective Synthesis of 5*H*-Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones from Morita-Baylis-Hillman Adduct Acetates under Solvent-Free and Base-Free Conditions. *Synthesis*. 2009. 1615–1622.
19. Okamoto S. *et al.* Structure–activity relationship of dihydroimidazo-, dihydropyrimido, tetrahydrodiazepino-[2,1-*b*]-thiazoles, and -benzothiazoles as an acylation catalyst. *Tetrahedron Letters*. 2014. 55. 1909–1912.
20. Al-Omary F.A., Hassan G.S., El-Messery S.M., El-Subbagh H.I. Substituted thiazoles V. synthesis and antitumor activity of novel thiazolo[2,3-*b*]quinazoline and pyrido[4,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine analogues. *Eur J Med Chem*. 2012. 47(1). 65-72.
21. Pérez-Sánchez H., Haan H., Pérez-Garrido A., Peña-García J., Chakraborty S., Erdogan Orhan I., Deniz F.S., Villalgordo J. M. Combined Structure and Ligand-Based Design of Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Chem. Inf. Model*. 2021. 61. 1. 467-480.
22. Panneer Selvam T., Karthik V., Vijayaraj Kumar P., Ashraf Ali M. Design, synthesis, antinociceptive, and anti-inflammatory properties of thiazolopyrimidine derivatives. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2012. 94. 7. 1247-1258.
23. Pandey S., Pandey P., Singh, J. Synthesis, characterization and fungicidal activity of N-(5-oxo-3,7-diaryl-6,7-dihydro-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-6-yl)benzamide derivatives. *Der Pharma Chemica*. 2014. 6. 170–175.
24. Meyer J.H., Kapur S., Houle S., [DaSilva J.](#), Owczarek B., Wilson A.A., Sidney Kennedy S.H. Prefrontal Cortex 5-HT₂ Receptors in Depression: An [¹⁸F]Setoperone PET Imaging Study. *American Journal of Psychiatry*. 1999. 156. 1029-1034.
25. Ye X.; Zhou W.; Li Y.; Sun Y.; Zhang Y.; Ji H.; Lai Y. Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010. 66. 277 – 285.

26. Kouzi O.; Pontiki E.; Hadjipavlou-Litina D. 2-Arylidene-1-indandiones as Pleiotropic Agents with Antioxidant and Inhibitory Enzymes Activities. *Molecules*. 2019. 24 (23). 4411.
27. Jain S.; Kumar A.; Saini, D. Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, *in vitro*, *in vivo* and *in silico* study as anti-malarials. *Exp. Parasitol.* 2018. 185. 107 – 114.
28. Rajagopalan P.; Dera A.; Abdalsamad M. R.; Chandramoorthy H. C. Rational combinations of indirubin and arylidene derivatives exhibit synergism in human non-small cell lung carcinoma cells. *J. Food Biochem.* 2019. 43 (7). 12861.
29. Leeson P.; Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2007. 6. 881-890.
30. Qadir T.; Amin A.; Sharma P. K.; Jeelani I.; Abe H. A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds. *Open Med. Chem. J.* 2022. 16. e187410452202280.
31. Saliyeva L.M.; Dyachenko I.V.; Danyliuk I.Y.; Vovk M.V. Di-, tetra-, and perhydropyrrolo[1,2-*a*]imidazoles: The Methods of Synthesis and Some Aspects of Application. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2022. 58. 661-680.
32. Urbano M., Guerrero M., Velaparthi S., Crisp M., Chase P., Hodder P., Schaeffer M.T., Brown S., Rosen H., Roberts E. 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. *Bioorgan Med. Chem. Lett.* 2011. 21(22). 6739–6745.
33. Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science Techn.* 1995. 28. 25-30.
34. Волошина О. С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнології» ден. та заоч. форм навч. / О. С. Волошина. – К.: НУХТ, 2013. – 102 с
35. Глубіш П. А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П. А. Глубіш. – К.: ІЗМН, 1997. – 320 с.

36. Черних В.П., Гриценко І.С., Лозинський М.О., Коваленко З.І. Загальний практикум з органічної хімії. – Харків: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 592 с.

