



Синтез біологічно активних сполук
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>



УДК 615.012.1:547.789.1

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10467>

СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3-[5-(5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-ТІАЗОЛО[4,5-В]ПІРИДИН-3-ІЛМЕТИЛ)-[1,3,4]ОКСОДІАЗОЛ-2-ІЛСУЛЬФАНІЛ-ПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ АМІДІВ

Т. І. Чабан¹, Ю. Е. Матійчук¹, І. Г. Чабан¹, В. В. Огурцов¹, В. С. Матійчук²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹

Львівський національний університет імені Івана Франка²

chabantaras@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
16.09.2019

Після доопрацювання / Revised:
20.09.2019

Прийнято до друку / Accepted:
24.09.2019

Ключові слова:

тіазоло[4,5-*b*]піридини;
гідроліз;
ацилювання;
антиоксидантна активність.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Здійснити синтез 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонової кислоти та її амідів, а також провести первинний скринінг їх антиоксидантної активності.

Матеріали і методи. Органічний синтез, ¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.

Результати й обговорення. Отриманий нами раніше 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонітрил піддали гідролізу, що привело до отримання 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонової кислоти. Для трансформації за карбоксильною групою зазначеної сполуки одержано відповідний хлорангідрид, який введено в реакції ацилювання ароматичних амінів, що дозволило отримати ряд відповідних пропіонамідів. Для усіх синтезованих сполук проведений первинний скринінг антиоксидантної активності.

Висновки. У результаті структурної модифікації 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонітрилу одержано серію нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів. Отримані результати первинного скринінгу антиоксидантної активності синтезованих сполук демонструють потенціал для пошуку антиоксидантних агентів серед тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Вступ. В останні два десятиліття спостерігається все більший інтерес до ролі активних форм кисню (АФО) [1]. Різні фактори екологічного стресу, такі як забруднення, температура, надмірна інтенсивність світла та обмеження поживних речовин можуть збільшити їх продукування. Зазвичай організм захищає себе від негативної дії АФО, контролюючи концентрацію цих частинок у клітинах. Для цього використовують ферментативну та неферментативну антиоксидантні системи [2]. В останньому випадку

функцію антиоксидантів виконують такі органічні речовини, як вітаміни А (ретинол), С (аскорбінова кислота), Е (α-токоферол), глутатіон тощо [3]. Проте за надмірної кількості АФО або ослаблення антиоксидантного захисту організму виникає окиснювальний стрес [1], що призводить до ушкодження внутрішньоклітинних структур і виникнення різноманітних захворювань. Для подолання цих обмежень у всьому світі триває пошук нових ефективних і безпечних антиоксидантних засобів.

Ядро тіазолідону вважається ефективним скафолдом для конструювання потенційних біологічно активних речовин як невід'ємної частини сучасної медичної хімії [4]. Встановлено, що гетероцикли на основі тіазолідину анельовані з піридиновим циклом, мають широкий спектр фармакологічної активності [5]. Серед них виявлено речовини з антиоксидантною [6], антимікробною [7], протизапальною [8], протипухлинною [9] активностями, є агоністами Н3-гістамінових рецепторів [10], антагоністами метаболічних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [11], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [12].

Мета роботи – синтез деяких тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів шляхом структурної модифікації 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфанілпропіонітрилу [13], а також проведення первинного скринінгу їхньої антиоксидантної активності.

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Синтетичні дослідження проведено з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ¹H ЯМР одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену та Сульфуру відповідають вирахованим (±0,3 %). Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала.

Результати й обговорення. З метою вивчення впливу різноманітних замісників у молекулах на характер біологічної активності тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів, було використано вперше отриманий нами раніше 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфанілпропіонітрил [13]. Зазначена сполука представляє інтерес як базовий скафолд для подальших перетворень. Одним із напрямків його функціоналізації стало проведення реакції гідролізу, що призвело до отримання відповідної 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфанілпропіонової кислоти (**1**) (схема). Встановлено, що найкращі результати зазначеного перетворення досягаються при тригодинному кип'ятінні вихідного пропіонітрилу у середовищі АсОН:НCl у співвідношенні 2:1. Для трансформації карбоксильною групою сполуки **1** одержано відповідний хлорангідрид, який належить до нестабільних високореакційноздатних реагентів, тому його використання у подальших перетвореннях здійснювалось без виділення *in situ*, шляхом введення у реакції ацилювання ароматичних амінів, що дозволило отримати ряд відповідних пропіонамідів (**2-15**) (схема). Проведені дослідження показали, що синтез зазначеного хлоран-

гідриду та відповідних амідів із добрим виходом досягається в середовищі безводного діоксану, при використанні як хлоруючого агенту тіонілхлориду. Одержані сполуки є білими, жовтими або кремовими речовинами, погано розчинними у воді, розчинними у ДМФА і ДМСО та ацетатній кислоті.

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин використано методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. Отримання цільової пропіонової кислоти (**1**) засвідчує наявність сигналу карбоксильної групи, яка представлена у вигляді синглету при 12.55 м.ч. NH-група амідного характеру, яка підтверджує одержання відповідних амідів, характеризується синглетом у ділянці 9.22-10.07 м.ч. Також підтвердженням отримання сполук **2-15** є наявність ароматичних сигналів, які представлені системою синглетів, дублетів, триплетів і мультиплетів у ділянці 7.04-8.45 м.ч. Спектральні характеристики синтезованих сполук наведено в експериментальній частині.

З метою пошуку нових біологічно активних сполук як потенційних лікарських засобів, синтезовані тіазоло[4,5-*b*]піридини стали об'єктами первинного скринінгу на антиоксидантну активність. Зазначене дослідження проводили *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикала [14, 15]. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил (ДФПГ). Інтенсивно фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання при 517 нм. У присутності антиоксидантів інактивується вільнорадикальний центр ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння абсорбції розчину, який містить досліджувану субстанцію та надлишок радикала, з абсорбцією розчину самого радикала дає змогу визначати антиоксидантну активність сполук (таблиця). Як стандарт використовували аскорбінову кислоту.

Згідно з результатами фармакологічного скринінгу, для основної частини досліджуваних сполук антиоксидантна активність є нижчою порівняно з аскорбіною кислотою. Проте для похідних **12** та **13** становить 66,5 %, та 43,6 %, відповідно, що наближається до активності аскорбінової кислоти, величина якої становить 71,5 %. Це дозволяє зробити висновок про доцільність пошуку нових антиоксидантів серед тіазолопіридинів.

Експериментальна частина.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфанілпропіонової кислоти (1**).** У круглодонну колбу вносять 0,01 моль 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфанілпропіонітрилу, 30 мл ацетатної кислоти і 15 мл хлоридної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 год, осаджують водою. Відфільтрований через

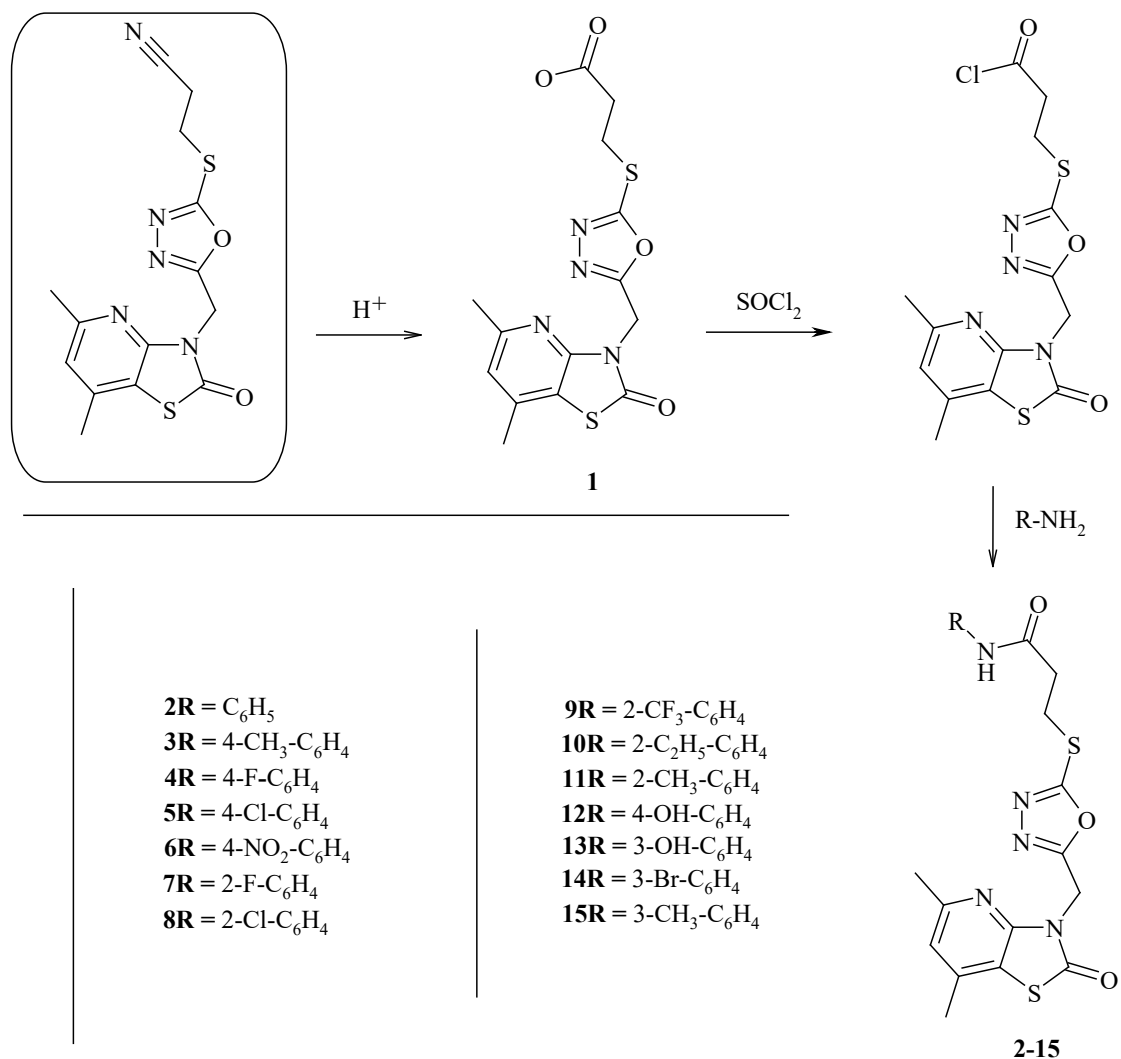


Схема. Синтез 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонової кислоти та її амідів.

Таблиця

Результати, отримані при вивченні антиоксидантної активності досліджуваних сполук

Сполука або стандарт	Абсорбція	РПА, %	Сполука або стандарт	Абсорбція	РПА, %
Контроль	0.770±0.025	–	9	0.732±0.030	4.9
1	0.742±0.030	3.6	10	0.705±0.025	8.5
2	0.735±0.030	4.6	11	0.758±0.035	1.6
3	0.757±0.035	1.7	12	0.258±0.015	66.5
4	0.672±0.025	12.8	13	0.434±0.020	43.6
5	0.695±0.025	9.7	14	0.704±0.025	8.6
6	0.715±0.030	7.1	15	0.755±0.035	1.9
7	0.702±0.025	8.8	аскорбінова кислота	0.220±0.015	71.5
8	0.705±0.025	8.4			

добу твердий осад обробляють толуеном. Перекристалізують з етанолу чи ацетатної кислоти. Вихід – 80 %, Тпл – 107 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.33 (с, 3H, CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.72 (т, 2H, J = 7.0 Гц, CH₂), 4.17 (т, 2H, J = 7.0 Гц, CH₂), 5.31 (с, 2H, N-CH₂), 7.06 (с, 1H, Py), 12.55 (с, 1H, COOH). Знайдено, %: С, 46.02; Н, 3.77; N, 15.35. C₁₄H₁₄N₄O₄S₂. Обчислено, %: С, 45.89; Н, 3.85; N, 15.29.

Загальна методика синтезу відповідних пропіонамідів 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонової кислоти (2-15). До 0,01 моль сполуки **1** в середовищі б/в діоксану додають 0,057 моль тіонілхлориду, суміш кип'ятять 30 хв та осаджують петролейним ефіром. Одержаний хлорангідрид використовують для подальших перетворень без додаткової очистки *in situ*. До зазначеного розчину додають розчин 0.01 моль відповідного аміну і 0.01 моль триетиламіну в 10 мл діоксану. Витримують 10 хв у сушильній шафі при температурі 100 °С і виливають на воду. Відфільтрований осад перекристалізують з ацетатної кислоти.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-феніл-пропіонамід (2). Вихід – 62 %, Тпл – 204 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.81 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.26 (т, 2H, J = 7.0 Гц, CH₂), 5.31 (с, 2H, N-CH₂), 7.02 (с, 1H, Py), 7.04 (д, 1H, J = 7.4 Гц, C₆H₅), 7.28 (т, 2H, J = 8.1 Гц, C₆H₅), 7.51 (д, 2H, J = 7.9 Гц, C₆H₅), 10.03 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 54.56; Н, 4.40; N, 15.77. C₂₀H₁₉N₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 54.41; Н, 4.34; N, 15.86.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-*p*-толіл-пропіонамід (3). Вихід – 48 %, Тпл – 223 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.24 (с, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃), 2.76 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.20 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.33 (с, 2H, N-CH₂), 6.98 (с, 1H, Py), 7.09 (д, 2H, J = 7.7 Гц, C₆H₄), 7.43 (д, 2H, J = 8.1 Гц, C₆H₄), 9.88 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 55.48; Н, 4.58; N, 15.45. C₂₁H₂₁N₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 55.37; Н, 4.65; N, 15.37.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(4-фтор-феніл)-пропіонамід (4). Вихід – 53 %, Тпл – 215 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.80 (т, 2H, J = 7.0 Гц, CH₂), 4.22 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.29 (с, 2H, N-CH₂), 7.03 (с, 1H, Py), 7.18 (д, 2H, J = 7.6 Гц, C₆H₄), 7.44 (д, 2H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 10.04 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 52.11; Н, 3.86; N, 15.33. C₂₀H₁₈FN₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 52.28; Н, 3.95; N, 15.24.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(4-хлор-феніл)-пропіонамід (5).

Вихід – 61 %, Тпл – 236 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.81 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.24 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.32 (с, 2H, N-CH₂), 7.01 (с, 1H, Py), 7.23 (д, 2H, J = 7.5 Гц, C₆H₄), 7.49 (д, 2H, J = 8.1 Гц, C₆H₄), 9.98 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 50.55; Н, 3.87; N, 14.62. C₂₀H₁₈ClN₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 50.47; Н, 3.81; N, 14.71.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(4-нітро-феніл)-пропіонамід (6). Вихід – 55 %, Тпл – 198 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.47 (с, 3H, CH₃), 2.80 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.24 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.32 (с, 2H, N-CH₂), 7.01 (т, 1H, Py), 7.18 (д, 2H, J = 7.6 Гц, C₆H₄), 7.46 (д, 2H, J = 8.1 Гц, C₆H₄), 10.06 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 49.54; Н, 3.71; N, 17.14. C₂₀H₁₈N₆O₅S₂. Обчислено, %: С, 49.37; Н, 3.73; N, 17.27.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(2-фтор-феніл)-пропіонамід (7). Вихід – 51 %, Тпл – 206 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.82 (т, 2H, J = 7.3 Гц, CH₂), 4.21 (т, 2H, J = 7.5 Гц, CH₂), 5.33 (с, 2H, N-CH₂), 6.98 (с, 1H, Py), 7.24 (т, 1H, J = 7.6 Гц, C₆H₄), 7.35 (т, 1H, J = 7.7 Гц, C₆H₄), 7.51 (д, 1H, J = 8.1 Гц, C₆H₄), 7.66 (д, 1H, J = 7.9 Гц, C₆H₄), 9.96 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 52.06; Н, 4.02; N, 15.35. C₂₀H₁₈FN₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 52.28; Н, 3.95; N, 15.24.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(2-хлор-феніл)-пропіонамід (8). Вихід – 55 %, Тпл – 227 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃), 2.84 (т, 2H, J = 7.3 Гц, CH₂), 4.21 (т, 2H, J = 7.5 Гц, CH₂), 5.32 (с, 2H, N-CH₂), 6.96 (с, 1H, Py), 7.19 (т, 1H, J = 7.6 Гц, C₆H₄), 7.31 (т, 1H, J = 7.8 Гц, C₆H₄), 7.47 (д, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 7.64 (д, 1H, J = 7.8 Гц, C₆H₄), 9.87 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 50.25; Н, 3.88; N, 14.75. C₂₀H₁₈ClN₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 50.47; Н, 3.81; N, 14.71.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(2-трифторметил-феніл)-пропіонамід (9). Вихід – 52 %, Тпл – 180 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃), 2.81 (т, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂), 4.22 (т, 2H, J = 7.6 Гц, CH₂), 5.32 (с, 2H, N-CH₂), 6.96 (с, 1H, Py), 7.21 (т, 1H, J = 7.3 Гц, C₆H₄), 7.39 (т, 1H, J = 7.7 Гц, C₆H₄), 7.53 (д, 1H, J = 7.8 Гц, C₆H₄), 7.73 (д, 1H, J = 7.8 Гц, C₆H₄), 10.07 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 49.05; Н, 3.81; N, 13.66. C₂₁H₁₈F₃N₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 49.50; Н, 3.56; N, 13.74.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]-піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-*N*-(2-етил-феніл)-пропіонамід (10). Вихід – 44 %, Тпл – 203 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.10 (с, 3H, CH₂-CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.42 (с, 3H,

CH₃), 2.82 (т, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂), 3.15 (с, 2H, CH₂-CH₃), 4.24 (т, 2H, J = 7.4 Гц, CH₂), 5.29 (с, 2H, N-CH₂), 6.85 (с, 1H, Py), 7.21 (т, 1H, J = 7.3 Гц, C₆H₄), 7.30 (т, 1H, J = 7.5 Гц, C₆H₄), 7.46 (д, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 7.58 (д, 1H, J = 7.9 Гц, C₆H₄), 9.22 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 56.44; Н, 4.99; N, 15.07. C₂₂H₂₃N₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 56.27; Н, 4.94; N, 14.91.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-N-(2-метил-феніл)-пропіонамід (11). Вихід – 40 %, Тпл –188 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.21 (с, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 2.79 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.21 (т, 2H, J = 7.4 Гц, CH₂), 5.33 (с, 2H, N-CH₂), 7.00 (с, 1H, Py), 7.18 (т, 1H, J = 7.2 Гц, C₆H₄), 7.27 (т, 1H, J = 7.6 Гц, C₆H₄), 7.41 (д, 1H, J = 7.9 Гц, C₆H₄), 7.55 (д, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 9.52 (с, 1H, NH). Знайдено, %: С, 55.51; Н, 4.50; N, 15.29. C₂₁H₂₁N₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 55.37; Н, 4.65; N, 15.37.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-N-(4-гідрокси-феніл)-пропіонамід (12). Вихід – 55 %, Тпл –235 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃), 2.82 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.24 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.33 (с, 2H, N-CH₂), 6.99 (с, 1H, Py), 7.22 (д, 2H, J = 7.5 Гц, C₆H₄), 7.49 (д, 2H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 9.55 (с, 1H, NH), 10.06 (с, 1H, OH). Знайдено, %: С, 52.36; Н, 4.29; N, 15.37. C₂₀H₁₉N₅O₄S₂. Обчислено, %: С, 52.50; Н, 4.19; N, 15.31.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-N-(3-гідрокси-феніл)-пропіонамід (13). Вихід – 47 %, Тпл – 212 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.24 (с, 3H, CH₃), 2.48 (с, 3H, CH₃), 2.79 (т, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂), 4.20 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.29 (с, 2H, N-CH₂), 7.00 (с, 1H, Py), 7.87 (д, 1H, J = 8.3 Гц, C₆H₄), 7.94 (д, 1H, J = 7.0 Гц, C₆H₄), 8.43-8.45 (м, 2H, C₆H₄), 9.52 (с, 1H, NH), 9.94 (с, 1H, OH). Знайдено, %: С, 52.66; Н, 4.11; N, 15.12. C₂₀H₁₉N₅O₄S₂. Обчислено, %: С, 52.50; Н, 4.19; N, 15.31.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-N-(3-бром-феніл)-пропіонамід (14). Вихід – 55 %, Тпл – 186 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.25 (с, 3H, CH₃), 2.48 (с, 3H, CH₃), 2.80 (т, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂), 4.21 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.29 (с, 2H, N-CH₂), 6.98 (с, 1H, Py), 7.06 (д, 1H, J = 7.8 Гц, C₆H₄), 7.18 (т, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 7.27 (т, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₄), 7.88 (д, 1H, J = 7.5 Гц, C₆H₄), 9.55 (с, 1H, NH), 10.14 (с, 1H, OH). Знайдено, %: С, 46.12; Н, 3.40; N, 13.35. C₂₀H₁₈BrN₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 46.46; Н, 3.49; N, 13.46.

3-[5-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл]-N-(3-метил-феніл)-пропіонамід (15). Вихід – 42 %, Тпл – 192 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.20 (с, 3H, C₆H₄-CH₃), 2.28 (с, 3H, CH₃), 2.50 (с, 3H, CH₃), 2.79 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 4.20 (т, 2H, J = 7.1 Гц, CH₂), 5.32 (с, 2H, N-CH₂), 6.99 (с, 1H, Py), 7.11 (д, 1H, J = 9.5 Гц, C₆H₄), 7.22 (т, 1H, J = 8.1 Гц, C₆H₄), 7.32 (т, 1H, J = 8.1 Гц, C₆H₄), 7.93 (д, 1H, J = 7.7 Гц, C₆H₄), 9.63 (с, 1H, NH), 10.11 (с, 1H, OH). Знайдено, %: С, 55.44; Н, 4.71; N, 15.32. C₂₁H₂₁N₅O₃S₂. Обчислено, %: С, 55.37; Н, 4.65; N, 15.37.

Висновки. 1. На основі реакції гідролізу 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонітрилу отримано відповідну 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонову кислоту.

2. У результаті ацилювання ароматичних амінів хлорангідридом 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілметил)-[1,3,4]оксодіазол-2-ілсульфаніл-пропіонової кислоти отримано серію відповідних амідів.

3. Під час дослідження антиоксидантної активності виділено 2 високоактивних сполуки з вираженим антиоксидантним ефектом, які за показниками активності наближаються до аскорбінової кислоти.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY 3-[5-(5,7-DIMETHYL-2-OXO-THIAZOLO[4,5-*B*]PYRIDIN-3-YLMETHYL)-[1,3,4]OXODIAZOL-2-YLSULFANYL]-PROPIONIC ACID AND ITS AMIDES

T. I. Chaban¹, J. E. Matiychuk¹, I. G. Chaban¹, V. V. Ogurtsov¹, V. S. Matiychuk²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹

Ivan Franko Lviv National University²

chabantaras@ukr.net

The aim of the work. Synthesis of 3-[5-(5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl)-[1,3,4]oxodiazol-2-ylsulfanyl]-propionic acid and its amides, as well as prescreening of their antioxidant activity.

Materials and methods. Methods of organic synthesis, NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening.
Results and Discussion. The previously obtained 3-[5-(5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl)-[1,3,4]oxodiazol-2-ylsulfanyl]-propionitrile was hydrolyzed resulting in 3-[5-(5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl)-[1,3,4]oxodiazol-2-ylsulfanyl]-propionic acid. For the transformation by carboxyl group, the corresponding acid chlorides was obtained, which was utilized in the reaction of acylation of aromatic amines for obtaining a series of propionamides. For all synthesized compounds, a primary screening of antioxidant activity was performed.

Conclusions. As a result of structural modification of 3-[5-(5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-ylmethyl)-[1,3,4]oxodiazol-2-ylsulfanyl]-propionitrile a serie of novel thiazolo [4,5-*b*] pyridines was obtained. The results of primary screening of the antioxidant activity of the synthesized compounds demonstrate the potential for the search for new antioxidant agents among thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones.

Key words: thiazolo[4,5-*b*]pyridines; hydrolysis; acylation; antioxidant activity.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 3-[5-(5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-ТИАЗОЛО[4,5-*B*]ПИРИДИН-3-ИЛМЕТИЛ)-[1,3,4]ОКСОДИАЗОЛ-2-ИЛСУЛЬФАНИЛ-ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ АМИДОВ

Т. И. Чабан¹, Ю. Е. Матийчук¹, И. Г. Чабан¹, В. В. Огурцов¹, В. С. Матийчук²

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹

Львовский национальный университет имени Ивана Франка²

chabantaras@ukr.net

Цель работы. Осуществить синтез 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илметил)-[1,3,4]оксодiazол-2-илсульфанил-пропионовой кислоты и ее амидов, а также провести первичный скрининг их антиоксидантной активности.

Материалы и методы. Органический синтез, ¹H ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, фармакологический скрининг.

Результаты и обсуждение. Полученный нами ранее 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илметил)-[1,3,4]оксодiazол-2-илсульфанил-пропионитрил подвергли гидролизу, что привело к получению 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илметил)-[1,3,4]оксодiazол-2-илсульфанил-пропионовой кислоты. Для трансформации по карбоксильной группе получено соответствующий хлорангидрид, который введен в реакции ацилирования ароматических аминов, что позволило получить ряд пропионамидов. Для всех синтезированных соединений проведен первичный скрининг антиоксидантной активности.

Выводы. В результате структурной модификации 3-[5-(5,7-диметил-2-оксо-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илметил)-[1,3,4]оксодiazол-2-илсульфанил-пропионитрила получено серию новых тиазоло[4,5-*b*]пиридинов. Полученные результаты первичного скрининга антиоксидантной активности синтезированных соединений демонстрируют потенциал поиска антиоксидантных агентов среди тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

Ключевые слова: тиазоло[4,5-*b*]пиридины; гидролиз; ацилирование; антиоксидантная активность.

Список літератури

1. Apel K. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction / K. Apel, H. Hirt // *Annu. Rev. Plant. Biol.* – 2004. – Vol. 8. – P. 373–399.
2. Eberhardt M. K. Reactive oxygen metabolites / M. K. Eberhardt // *CRC: Boca Raton, FL.* 2000. – P. 261–301.
3. Sies H. Biochemistry of oxidant defence / H. Sies // *Eur. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 215. – P. 213–219.
4. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // *Current Organic Chemistry.* – 2004. – Vol. 8 (16). – P. 1547–1579.
5. Smirnova N. G. Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* / N. G. Smirnova, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // 2006. – Vol. 42. – P. 144–165.
6. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, I. G. Chaban [et al.] // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2013. – Vol. 188. – P. 1611–1620.
7. Marzoog S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems / S. Marzoog, A. Thebeiti // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55. – P. 109–118.
8. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, V. S. Matiychuk [et al.] // *Acta Chimica Slovenica.* – 2019. – Vol. 66. – P. 103–111.
9. Synthesis and evaluation of antitumor activity of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines / T. I. Chaban, R. R. Panchuk, O. V. Klenina [et al.] // *Biopolymers and Cell.* – 2012. – Vol. 28. – P. 389–396.

10. Walczynski K. Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists / K. Walczynski, O. P. Zuiderveld, H. Timmerman // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 40. – P. 15–23.
11. Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H3 receptor antagonists / A. U. Rao, A. Palani, X. Chen [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19(21). – P. 6176–6180.
12. Kulkarni S. S. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / S. S. Kulkarni, A. H. Newman // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2992.
13. Чабан Т. І. Синтез деяких похідних 3-(5-меркапто-[1,3,4]оксодіазол-2-іл-метил)-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону як потенційних біологічно активних речовин / Т. І. Чабан // *Фармацевтичний часопис*. – 2019. – № 1. – С. 19 – 24.
14. Blois M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical / M. S. Blois // *Nature*. – 1958. – Vol. 181. – P. 1199–1200.
15. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / P. Molyneux // *J. Sci. Technol.* – 2004. Vol. 26. – P. 211–219.

References

1. Apel K, Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu. Rev. Plant. Biol.* 2004; 8: 373–399.
2. Eberhardt MK. Reactive oxygen metabolites. CRC: Boca Raton, FL. 2000; 261–301.
3. Sies H. Biochemistry of oxidant defence. *Eur. J. Biochem.* 1993; 215: 213–219.
4. Lesyk RB, Zimenkovsky BS. 4-Thiazolidones: centenary history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry. *Current Organic Chemistry*. 2004; 8 (16): 1547–1579.
5. Smirnova NG, Zavarzin IV, Krayushkin MM. Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2006; 42: 144–165.
6. Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Klenina OV, Komarytsia JD. Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridines. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2013; 188: 1611–1620.
7. Marzoog S, Thebeiti A. Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems. *Il Farmaco*. 2000; 55: 109–118.
8. Chaban TI, Ogurtsov VV, Matychuk VS, Chaban IG, Demchuk IL, Nektegayev IA. Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridines. *Acta Chimica Slovenica*. 2019; 66:103–111.
9. Chaban, T.I., Panchuk, R.R., Klenina, O.V., Skorokhyd, N.R., Ogurtsov, V.V., Chaban I.G. 2012. Synthesis and evaluation of antioxidant activity of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines. *Biopolymers and Cell*. 28, 389–396.
10. Walczynski K, Zuiderveld OP, Timmerman H. Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 40: 15–23.
11. Rao AU, Palani A, Chen X, Huang Y, Aslanian RG, West RE, Williams SM, We RL, Sondey C, Lachowicz J. Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H3 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009; 19(21): 6176–6180.
12. Kulkarni SS, Newman AH. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007; 17: 2987–2992.
13. Chaban TI. Synthesis of some derivatives 3-(5-mercapto-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl)-5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-one as potential biologically active compounds. *Farmatsevtichnyy chasopys*. 2019; 1: 19–24. Ukrainian.
14. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*. 1958; 181: 1199–1200.
15. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *J. Sci. Technol.* 2004; 26: 211–219.

Інформація про авторів:

Чабан Т. І. – канд. фармац. н., доцент кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: chabantaras@ukr.net, ORCID 0000-0003-0618-275X

Матійчук Ю. Е. – старший лаборант кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: yulm77@gmail.com, ORCID 0000-0002-4658-1360

Чабан І. Г. – канд. фармац. н., доцент, завідувач кафедри фармацевтичної хімії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: chabanigor@ukr.net, ORCID 0000-0002-5146-5655

Огурцов В. В. – канд. фармац. н., доцент, завідувач кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: ogurtsov_volodymyr@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000-0001-9254-8337

Матійчук В. С. – д. хім. н., професор кафедри органічної хімії, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна. E-mail: matichuk@mail.lviv.ua, ORCID 0000-0001-8077-2139

Information about the authors:

Chaban T. I. – PhD (Pharmacy), associate professor of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: chabantaras@ukr.net, ORCID 0000-0003-0618-275X

Matiichuk J. E. – senior laboratory assistant of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: yulm77@gmail.com, ORCID 0000-0002-4658-1360

Chaban I. G. – PhD (Pharmacy), associate professor, chief of Pharmaceutical Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine E-mail: chabanihor@ukr.net, ORCID 0000-0002-5146-5655

Ogurtsov V. V. – PhD (Pharmacy), associate professor, chief of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: ogurtsov_volodymyr@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000-0001-9254-8337

Matiychuk V. S. – DS (Chemistry), Professor of the Organic Chemistry Department, Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine. E-mail: matichyk@mail.lviv.ua, ORCID 0000-0001-8077-2139