



Т.І. Чабан, В.В. Огурцов, І.Г. Чабан, О.В. Кленіна, Х.Б. Гриневич

## Синтез і вивчення антиоксидантної активності нових тіазоло[4,5-*b*]піридинів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Ключові слова:** тіазоло[4,5-*b*]піридини, гідразид (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти, ДФПГ, антиоксидантна активність.

**Ключевые слова:** тіазоло[4,5-*b*]піридини, гідразид (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти, ДФПГ, антиоксидантная активність.

**Key words:** thiazolo[4,5-*b*]pyridines, hydrazide-(5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl) acetic acid, DPPH, antioxidant activity.

У результаті взаємодії етилового естеру 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти з гідразингідратом отримано перспективний у хімічному відношенні гідразид 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Його утилізовано в реакціях конденсації з ароматичними та гетероциклічними альдегідами з утворенням серії нових ариліденгідразидів 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Досліджено антиоксидантну активність отриманих сполук методом поглинання 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил-радикалу (ДФПГ).

В результаті взаємодії етилового естера 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти з гідразингідратом отримано перспективний в хімічному відношенні гідразид 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Її подальша утилізація в реакціях конденсації з ароматичними та гетероциклічними альдегідами привела до отримання серії нових ариліденгідразидів 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти. Ісследована антиоксидантна активність отриманих сполук методом поглинання 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил-радикала (ДФПГ).

5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl) acetic acid hydrazide as a chemically promising compound was obtained as a result of 5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl) acetic acid ethyl ester treatment with hydrazine hydrate. Its further utilization in the condensation reactions with aromatic and heterocyclic aldehydes led us to the series of novel arylidene derivatives of 5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-3-yl) acetic acid hydrazide preparation. The antioxidant activity of the synthesized compounds was evaluated by the method of scavenging effect on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals.

Похідні 4-тіазолідону є одними з пріоритетних об'єктів досліджень у сучасній медичній і фармацевтичній хімії, адже широкі можливості хімічної модифікації зазначених похідних дозволяють отримувати перспективні гетероциклічні системи для синтезу потенційних лікарських засобів [1–4]. Однак синтез і вивчення біологічної активності конденсованих похідних на їх основі залишається актуальною проблемою сьогодення.

Тіазоло[4,5-*b*]піридини є одним з найменш доступних і маловивчених представників цього класу органічних сполук. Зазначена біциклічна система має ізостеричну будову з відомими основами типу пурину та характеризується різними видами біологічної активності [5–13]. У цьому контексті актуальним є пошук органічних сполук, здатних проявляти високу біологічну активність, а також розробка на їх основі нових лікарських засобів.

### Мета роботи

Синтез гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти та його функціоналізація шляхом введення у реакцію конденсації з ароматичними та гетероциклічними альдегідами з утворенням серії ариліденгідразидів для фармакологічного скринінгу на антиоксидантну активність.

### Матеріали і методи дослідження

#### Експериментальна хімічна частина

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (±0,3%).

*Етиловий естер 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (1).* У розчин, отриманий при нагріванні 0,09 моль калійної солі 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону в 20 мл ДМФА, додають еквімолярну кількість етилового естеру монохлорацетатної кислоти. Суміш кип'ятять протягом 60 хв, спостерігають випадання значної кількості осаду. Потім гарячу суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають гарячим ДМФА. До фільтрату, охолодженого до температури близько 50°C, при помішуванні додають 100 мл води і охолоджують до 12–15°C. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та висушують. Очистку проводять шляхом перекристалізації з ацетатної кислоти. Вихід 66%. Т.топл. 103–104°C. Знайдено, %: N 14,85; S 8,52. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N 15,12; S 8,66. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 1,23 (т, 3H, J=7,00Гц, J=6,72Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,48 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,19–4,23 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,82(с, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 7,61–7,62 (м, 3H, Ph), 7,89–7,90 (м, 2H, Ph).

Гідразид (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (2). 0,02 моль етилового естеру 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-3-Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл ацетатної кислоти розчиняють у 8 мл етанолу. В отриманий розчин вносять 0,03 моль 50% розчину гідразингідрату. Суміш нагрівають на водяному огрівнику 12 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 60°C. Очистку проводять шляхом перекристалізації з бутанолу. Вихід 65%. Т.топл. 210°C. Знайдено, %: N 23,40; S 9,06. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N 23,58; S 9,00. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,47 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,33 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,60 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,61 (д, 3H, J = 6,50 Гц, Ph), 7,88 (д, 2H, J = 6,50 Гц, Ph), 9,42 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу ариліденгідразидпохідних 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-ацетатної кислоти (3–19). 0,005 моль гідразиду 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-ацетатної кислоти розчиняють у 30 мл етанолу. При перемішуванні до отриманого розчину вносять киплячий розчин, приготований з 0,005 моль альдегіду та 20 мл етанолу. Спостерігається випадання оранжевого осаду. Суміш нагрівають протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 100–110°C. Перекристалізують з етанолу. Отримані речовини – оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні у спиртах та ацетатній кислоті, нерозчинні у воді.

4-Нітро-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (3). Вихід 95%. Т.топл. 252°C. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,25 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,61 (д, 3H, Ar), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,00 (д, 2H, Ar), 8,20 (с, 1H, CH), 8,27 (д, 2H, Ar), 11,93 (с, 1H, NH).

3-Нітро-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (4). Вихід 90%. Т.топл. 260°C. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,63 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,24 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,61 (д, 3H, Ph), 7,75 (т, 1H, Ar), 7,89 (д, 2H, Ph), 8,21 (с, 2H, Ar), 8,26 (д, 1H, Ar), 8,55 (с, 1H, CH), 12,02 (с, 1H, NH).

4-Бром-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (5). Вихід 92%. Т.топл. 275°C. Знайдено, %: N 15,95; S 6,06. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N 16,06; S 6,13. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,57 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,20 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,62 (д, 2H, Ar), 7,65 (д, 3H, Ph), 7,71 (д, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,07 (с, 1H, CH), 11,86 (с, 1H, NH).

4-Гідрокси-3-метокси-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-

іл)-ацетатної кислоти (6). Вихід 82%. Т.топл. 258°C. Знайдено, %: N 17,05; S 6,56. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 17,13; S 6,54. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,18 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,84 (д, 1H, Ar), 7,12 (д, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,92 (д, 3H, Ph), 7,96 (с, 1H, CH), 9,51 (с, 1H, OH), 11,65 (с, 1H, NH).

4-Фтор-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (7). Вихід 90%. Т.топл. 280°C. Знайдено, %: N 18,25; S 6,96. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 18,17; S 6,93. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,29 (т, 2H, Ar), 7,63 (д, 3H, Ph), 7,82 (т, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,09 (с, 1H, CH), 11,73 (с, 1H, NH).

5-Хлоро-2-гідрокси-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (8). Вихід 95%. Т.топл. 274°C. Знайдено, %: N 16,75; S 6,56. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: N 16,98; S 6,48. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,51 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,94 (д, 1H, Ar), 7,30 (т, 1H, Ar), 7,63 (д, 3H, Ph), 7,79 (с, 1H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,33 (с, 1H, CH), 11,80 (с, 1H, NH).

4-Диметиламіно-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (9). Вихід 80%. Т.топл. 240°C. Знайдено, %: N 20,72; S 6,50. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N 20,11; S 6,58. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,51 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,99 (с, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 5,13 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,75 (д, 2H, Ar), 7,54 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 7,94 (с, 1H, CH), 11,45 (с, 1H, NH).

3,4-Диметокси-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (10). Вихід 87%. Т.топл. 268°C. Знайдено, %: N 16,52; S 6,50. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 16,66; S 6,35. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,82 (д, 6H, OCH<sub>3</sub>), 5,20 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,02 (д, 1H, Ar), 7,22 (д, 1H, Ar), 7,40 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,00 (с, 1H, CH), 11,68 (с, 1H, NH).

4-Хлор-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (11). Вихід 77%. Т.топл. 280°C. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,19 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,52 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,79 (д, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,01 (с, 1H, CH), 11,86 (с, 1H, NH).

3-Етокси-4-гідрокси-бензиліден-гідразид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (12). Вихід 82%. Т.топл. 253°C. Знайдено, %: N 16,52; S 6,20. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Обчислено, %: N 16,66; S 6,35. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР δ, м.ч.: 1,36 (с, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,51 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,64 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,09 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,17 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,85 (д, 1H, Ar), 7,10 (с,

1H, Ar), 7,34 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,92 (д, 2H, Ph), 7,94 (с, 1H, CH), 9,45 (с, 1H, OH), 11,66 (с, 1H, NH).

**2-Карбокси-бензиліден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (13).** Вихід 90%. Т.топл. 240°C. Знайдено, %: N 17,30; S 6,45.  $C_{24}H_{20}N_6O_4S$ . Обчислено, %: N 17,20; S 6,56. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,20 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,55 (к, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 7,92 (с, 1H, Ar), 8,01 (с, 1H, CH), 8,84 (с, 1H, Ar), 11,91 (с, 1H, NH), 13,28 (с, 1H, COOH).

**2-Хлор-бензиліден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (14).** Вихід 85%. Т.топл. 270°C. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51.  $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$ . Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,21 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,40–7,49 (м, 2H, Ar), 7,54 (д, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,01 (д, 1H, CH), 8,46 (с, 1H, Ar), 11,97 (с, 1H, NH).

**5-(4-Нітро-феніл)-фуран-2-іл-метилден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (15).** Вихід 82%. Т.топл. 255°C. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69.  $C_{27}H_{21}N_7O_5S$ . Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,20 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,14 (с, 1H, Фуран), 7,43 (с, 1H, Фуран), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,02 (д, 1H, CH), 8,04 (д, 2H, Ar), 8,28 (с, 2H, Ar), 11,83 (с, 1H, NH).

**3-Фуран-2-іл-алілден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (16).** Вихід 77%. Т.топл. 265°C. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69.  $C_{27}H_{21}N_7O_5S$ . Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,04 (с, 2H,  $CH_2$ ), 6,60–6,74 (м, 3H, Фуран), 6,95–7,01 (м, 1H, CH), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,78 (с, 1H, CH), 7,84 (д, 1H, J=6,91 Гц, CH), 7,90 (д, 2H, Ph), 11,76 (с, 1H, NH).

**5-(2-Хлор-5-трифлуорметил-4-феніл)-фуран-2-іл-метилден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (17).** Вихід 75%. Т.топл. 283°C. Знайдено, %: N 13,79; S 5,31.  $C_{28}H_{20}ClF_3N_6O_3S$ . Обчислено, %: N 13,71; S 5,23. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,63 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,16 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,15 (с, 1H, Фуран), 7,41 (с, 1H, Фуран), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,73 (с, 1H, Ar), 7,84 (д, 1H, Ar), 7,89 (д, 2H, Ph), 8,06 (с, 1H, CH), 8,17 (с, 1H, Ar), 11,74 (с, 1H, NH).

**5-(2,3-Дихлоро-феніл)-фуран-2-іл-метилден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (18).** Вихід 80%. Т.топл. 276°C. Знайдено, %: N 13,99; S 5,51.  $C_{27}H_{20}Cl_2N_6O_3S$ . Обчислено, %: N 14,50; S 5,53. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,17 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7,07–7,15 (м, 1H, Фуран), 7,36 (д, 1H, Фуран), 7,50 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,02 (с, 1H, CH), 11,85 (с, 1H, NH).

**1-(2,5-Дихлоро-феніл)-2,5-диметил-1H-пірол-3-іл-метилден-гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (19).** Вихід 79%. Т.топл. 255°C. Знайдено, %: N 16,79; S 5,22.  $C_{29}H_{25}Cl_2N_7O_2S$ . Обчислено, %: N 16,16; S 5,29. Спектр  $^1H$  ЯМР  $\delta$ , м.ч.: 1,92 (с, 3H,  $ArCH_3$ ), 2,04 (с, 3H,  $ArCH_3$ ), 2,55 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2,64 (с, 3H,  $CH_3$ ), 5,08 (с, 2H,  $CH_2$ ), 6,30 (с, 1H, Пірол), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,68 (д, 1H, Ar), 7,73 (с, 1H, Ar), 7,78 (д, 1H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,04 (с, 1H, CH), 11,32 (с, 1H, NH).

#### Експериментальна біологічна частина

**Вивчення антиоксидантної активності сполук.** Розчини сполук в етанолі (0,3 мл, 20  $\mu$ моль/л) додавали до спиртового розчину ДФПГ (2,7 мл, 150  $\mu$ моль/л). Суміш інтенсивно перемішували і залишали на 2 год. Після цього розчин вносили в кювету спектрофотометра і визначали його оптичну густину ( $\lambda = 517$  нм). Радикал-поглинальну активність сполук обчислювали за формулою:

$$РПА = \frac{A_{ДФПГ} - A_s}{A_{ДФПГ}} \cdot 100\%$$

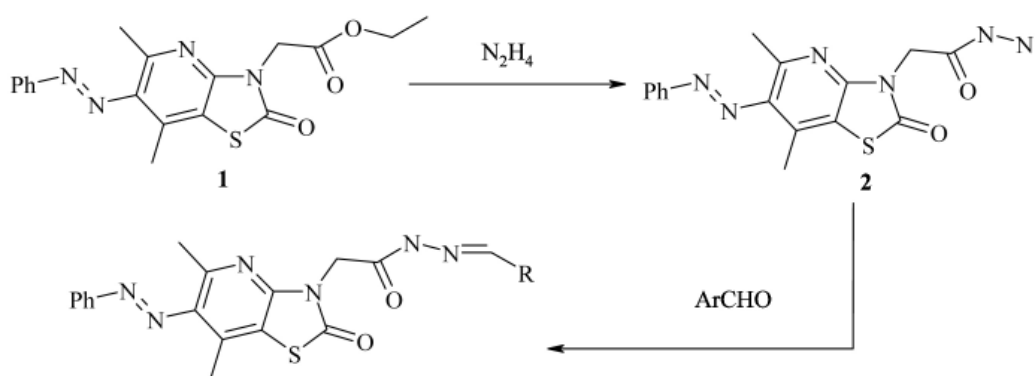
де  $A_{ДФПГ}$  – оптична густина розчину вільного радикалу ДФПГ (135  $\mu$ моль/л),  $A_s$  – оптична густина розчину ДФПГ з тестованою речовиною. Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (РПА=21,5%). Вимірювання проводили тричі з незалежними аліквотами. Відносні відхилення не перебільшували 7%.

#### Результати та їх обговорення

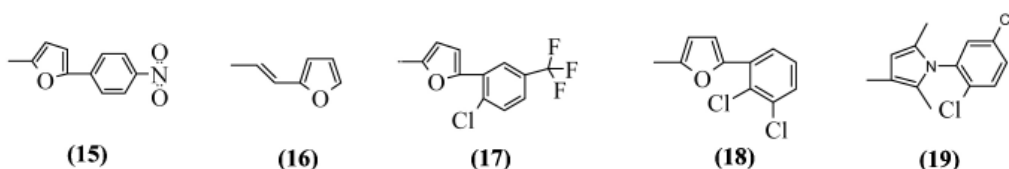
Вперше отриманий етиловий естер (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл) ацетатної кислоти (**1**) [14], в хімічному аспекті становить інтерес як проміжний продукт для переходу до перспективного у синтетичному відношенні гідрозиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти (**2**). Для отримання зазначеної сполуки вивчали реакцію гідрозидолізу сполуки **1**. Здійснені експерименти показали, що найоптимальнішими умовами для отримання сполуки **2** є проведення реакції у середовищі 96% етанолу з використанням як гідрозидолізуючого агента 50% розчину гідрозидогідрату при тривалому кип'ятінні на водному огрівнику.

Для функціоналізації гідрозидної групи вивчали взаємодію сполуки **2** з ароматичними та гетероциклічними альдегідами. В ході дослідів встановили, що оптимальним середовищем для отримання відповідних ариліден-гідрозидпохідних є 96% етанол.

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин використано методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії  $^1H$  ЯМР. Так, сигнали протонів метильних груп піридинового циклу спостерігають при 2,42–2,57 м.ч. і 2,61–2,64 м.ч. відповідно. Фенільний радикал у положенні 6 представлений двома дуплетами в ділянках 7,53–7,63 м.ч. та 7,75–7,92 м.ч. Сполука **2** характеризується наявністю гідрозидної групи, представленої двома синглетами при



R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5), 3-OMe-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (6), 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7), 2-OH-5-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (8), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (9), 3,4-(OMe)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (10), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (11), 3-OEt-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (12), 2-COOH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (13), 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (14),



Таблиця 1

## Антиоксидантна активність синтезованих сполук

Сполука або еталонний лікарський засіб	РПА, %	Сполука або еталонний лікарський засіб	РПА, %
Аскорбінова кислота	21,5	Сполука 10	25,9
Сполука 1	13,9	Сполука 11	5,0
Сполука 2	7,6	Сполука 12	17,0
Сполука 3	7,1	Сполука 13	11,0
Сполука 4	7,1	Сполука 14	7,0
Сполука 5	8,2	Сполука 15	7,9
Сполука 6	28,2	Сполука 16	6,6
Сполука 7	22,4	Сполука 17	9,9
Сполука 8	21,8	Сполука 18	7,9
Сполука 9	10,6	Сполука 19	7,9

4,33 м.ч.(NH<sub>2</sub>) та 9,42 м.ч.(NH). Для сполук 3–19 відсутній сигнал синглету при 4,33 м.ч. (NH<sub>2</sub>), що підтверджує отримання ариліденопохідних сполуки 2. Спектральні характеристики синтезованих сполук наведено в експериментальній частині.

Антиоксидантну активність сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу [15,16]. Для цього використали відносно стабільний радикал – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (ДФПГ). Інтенсивно фіолетовий ДФПГ у розчині етанолу характеризується максимумом поглинання світла при 517 нм. За наявності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ, внаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, що містить досліджувану субстанцію та надлишок радикалу, з оптичною густиною розчину самого радикалу дає змогу визначати радикал-поглинальну активність (РПА) сполук (табл. 1).

Отже, результати первинного скринінгу засвідчу-

ють наявність серед нових похідних 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів сполук з антиоксидантною активністю.

## Висновки

Встановлено, що етиловий естер (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти в умовах реакції гідразинолізу утворює перспективний у хімічному відношенні гідрозид-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти.

Взаємодія гідрозиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-ацетатної кислоти з ароматичними і гетероциклічними альдегідами у середовищі 96% етанолу призводить до утворення неописаних у науковій літературі відповідних ариліденогідрозидопохідних.

Вперше ідентифіковано антиоксидантний ефект похідних 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, що дає можливість встановити деякі закономірності «структура-активність» серед похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину.

## Список літератури

1. *Brown F.C.* 4-Thiazolidones / *Brown F.C.* // *Chem. Rev.* – 1961. – Vol. 61, №3. – P. 463–521.
2. *Barrett G.C.* The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / *Barrett G.C.* // *Tetrahedron.* – 1980. – Vol. 36. – P. 2023–2058.
3. *Lesyk R.B.* 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / *Lesyk R.B., B.S. Zimenkovsky* // *Curent Org. Chem.* – 2004. – №8. – P. 1547–1577.
4. *Комариця Й.Д.* Тіазолідин-2,4-діон: оптимізація синтезу і одно-реакторний спосіб одержання його 3-алкіл-5-ариліденпохідних / *Комариця Й.Д., Зіменковський Б.С., Чабан І.Г.* та ін. // *ЖОФХ.* – 2011. – Т. 9, Вип. 4 (36). – С. 17–19.
5. *Чабан Т.І.* Синтез похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та вивчення їх антиексудативної активності / *Чабан Т.І., Огурцов В.В., Комариця Й.Д.* та ін. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* – 2011. – №1,2. – С. 208–214.
6. *Чабан Т.І.* Синтез та вивчення антимікробної активності деяких тіазоло[4,5-*b*]піридинів / *Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г.* та ін. // *ЖОФХ.* – 2012. – Т. 9, Вип. 4 (36). – С. 17–19.
7. *Чабан І.Г.* Синтез властивості та антимікробна дія 6-арилазо-7-метил-5-оксі-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів / *Чабан І.Г., Комариця Й.Д., Герман В.І.* // *Фармац. журн.* – 1992. – №4. – С. 12–16.
8. *Marzoog S.* Synthesis of some new thiazolo[3,2-*a*]pyridines and related heterocyclic systems / *Marzoog S., Al-Thebeiti.* // *J. Farmaco.* – 2000. – Vol. 55. – P. 109–118.
9. *Walczynski K.* Non-imidazole histamine H<sub>3</sub> ligands. Part III. New 4-propylpiperazines as Non-imidazole histamine H<sub>3</sub>-antagonists / *Walczynski K., Zuiderveld P., Timmerman H.* // *European J. of Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P. 15–23.
10. *Kulkarni S.S.* Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / *Kulkarni S.S., Newman A.H.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
11. *Lin R.* Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors / *Lin R., Johnson S., Connolly P.* [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333–2337.
12. *Komoriya S.* Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / *Komoriya S., Kobayash S., Osanai K.* [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309–1330.
13. *Singh B.* Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-*b*][1,6]naphthyridin-2-ones / *Singh B., Bacon E., Leshner G.* [et al.]. // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.
14. *Чабан Т.І.* Синтез та вивчення гепатопротекторної активності деяких тіазоло[4,5-*b*]піридинів / *Чабан Т.І., Огурцов В.В., Чабан І.Г.* та ін. // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2012. – №1. – С. 43–48.
15. *Blois M.S.* Antioxidant determinations by the use of a stable free radical / *Blois M.S.* // *Nature.* – 1958. – Vol. 181. – P. 1199–1200.
16. *Molyneux P.* The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / *Molyneux P.* // *J. Sci. Technol.* – 2004. – Vol. 26. – P. 211–219.

## Відомості про авторів:

Чабан Т.І., аспірант каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Огурцов В.В., доцент, зав. каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Чабан І.Г., доцент каф. фармацевтичної хімії ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Кленіна О.В., доцент каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Гриневич Х.Б., ст. лаборант каф. загальної біоорганічної та фізикоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Надійшла в редакцію 03.10.2012 р.