УДК 547.781+547.869

Н.Ю. Сливка [а], Л.М. Салієва [а], В.І. Жилко [а], В.М. Ткачук [б], М.В. Вовк [б]

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ 2-(2-ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕН)ЗАМІЩЕНИХ 5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛОНІВ ТА 6,7-ДИГІДРО-ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПІРИМІДИНОНІВ

[а] Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна
[б] Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ, Україна

У роботі наведено результати дослідження взаємодії 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів та 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідинів з похідними ізатину. Встановлено, що конденсація вказаних реагентів відбувається селективно при нагріванні та без використання каталізатора з утворенням продуктів приєднання – 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6а–д** та 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **7а–в**, будова яких строго доведена методами ЯМР ^{1}H (^{13}C) спектроскопії та хроматомас-спектрометрії. Всі новосинтезовані сполуки були досліджені на антиоксидантну активність. Згідно з проведеним біоскринінгом, найвищу антиоксидантну дію виявляють сполуки 2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **6д** (I=84.5%) та 2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **7в** (I=79.1%). Це засвідчує, що електроноакцепторні замісники в 5-положенні 2,3-дигідро-1*H*-індолдіонового фрагмента сприяють суттєвому підвищенню антиоксидантної активності.

Ключові слова: 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли, 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідини, заміщені ізатини, 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они, 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-они, оцінка антиоксидантної активності.

DOI: 10.32434/0321-4095-2025-158-1-71-79

Вступ

Гетероциклічні сполуки та їх конденсовані аналоги займають вагоме місце в сучасній органічній, медичній і фармацевтичній хімії. Це пов'язано із особливостями їх структури та різноманіттям хімічних і біологічних властивостей, що дозволяє використовувати їх як ключові будівельні блоки для створення біоактивних молекул, аналогів природних сполук і лікарських засобів. Впродовж останніх десятиліть спостерігається значна зацікавленість гідрованими похідними імідазотіазолу та тіазолопіримідину, що обумовлено їх унікальними структурними параметрами та широким спектром біоло-гічної дії [1,2]. Зокрема, імідазотіазольне ядро є ключовим фрагментом структури антигель- мінтного та імуномодулюючого препарату Левамізол **I** [3] та потенційного протиракового агента Квізартініб **II**, який продемонстрував хорошу активність при гострому мієлоїдному лейкозі [4] (рис. 1). Натомість, тіазолопіримідинове ядро є структурним елементом антидепресантів Ритансерин (**III**) та Сетоперон (**IV**) [5]. Окрім цього, серед похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу та тіазоло[3,2-*a*]піримідину знайдено низку сполук з потенційною протидіабетичною, протимікробною, протипухлинною, протизапальною та противірусною дією.

Відомо, що гідрований азотовмісний цикл змінює електронну структуру молекули, що покращує її взаємодію з біомолекулами та підви-

© Н.Ю. Сливка, Л.М. Салієва, В.І. Жилко, В.М. Ткачук, М.В. Вовк, 2025

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

щує біологічну активність, що сприяє більшій ефективності їх використання як інгібіторів ферментів або лігандів рецепторів. Не менш важливо і те, що гідровані гетероцикли зазвичай мають покращену розчинність у воді, що є критично важливим фактором для збільшення біодоступності лікарських засобів. Це, у свою чергу, дає можливість розглядати 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли та 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідини як перспективні скафолди для розробки лікарських препаратів з поліпшеними фармакокіне-тичними властивостями.

Не менш значимими у фармакології є похідні ізатину, які характеризуються потужним терапевтичним потенціалом, що включає противірусну, протипухлинну, протигрибкову, протималярійну, антиоксидантну, протизапальну, протимікробну та протисудомну активності [6–10]. У клінічній практиці як селективні інгібітори специфічних рецепторних тирозинкіназ (RTKs) використовуються протипухлинні препарати Сунітініб (**V**) і Тоцераніб (**VI**). Інші ізатиновмісні препарати Нінтеданіб (**VII**), Семаксініб (**VIII**) та Орантиніб (**IX**) наразі проходять клінічні випробування на протираковий потенціал (рис. 1). Незважаючи на те, що ці препарати продемонстрували свою здатність уповільнювати або зупиняти ріст пухлин шляхом модуляції росту клітин, проліферації, виживання, та міграції, деякі з них також мають такі побічні ефекти як обмежена ефективність, діарея, гіпертонія, що є спонукальним моментом для пошуку нових кандидатів, позбавлених цих недоліків.

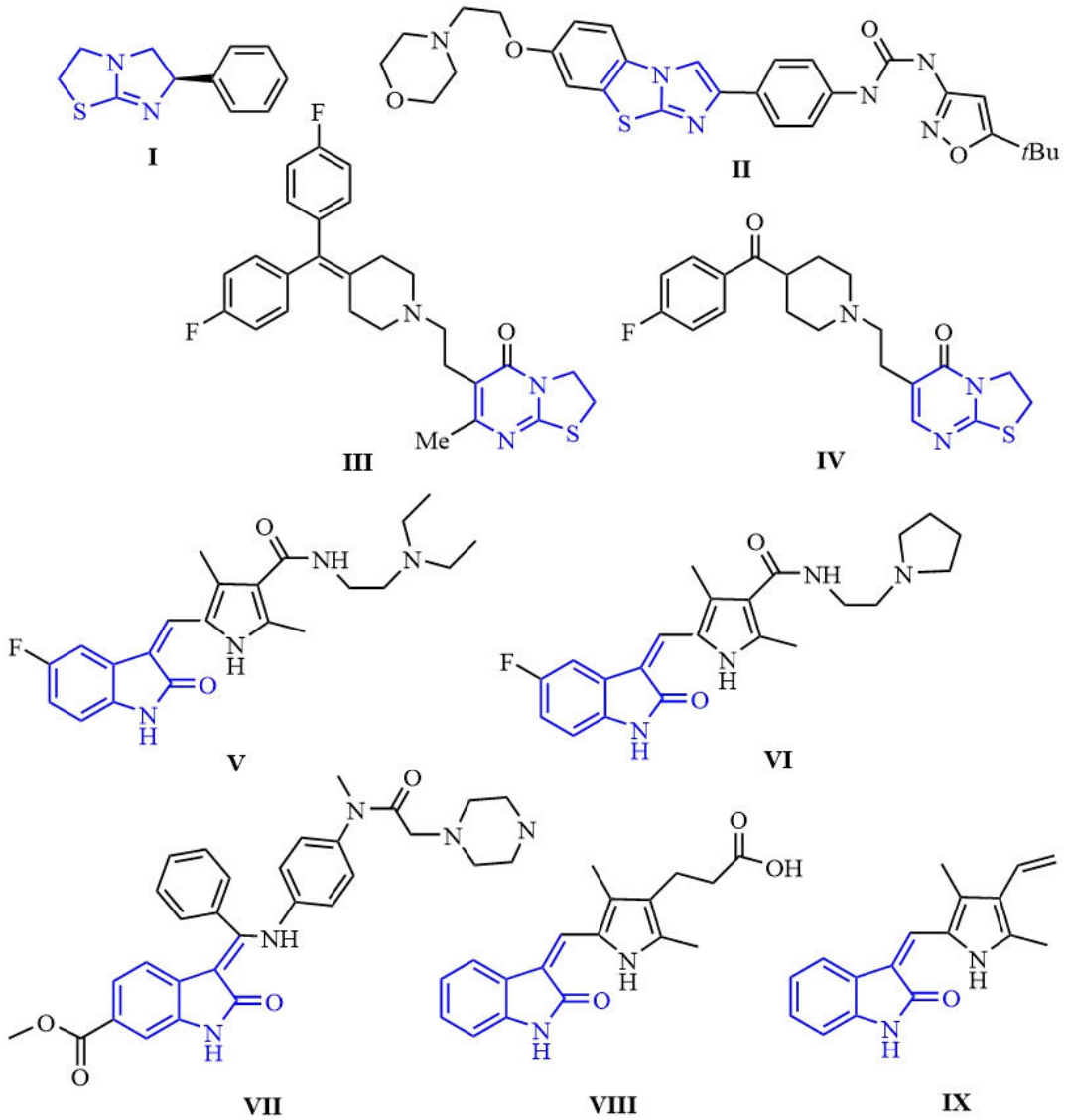

Рис 1. Лікарські препарати, що містять імідазотіазольний, тіазолопіримідиновий та ізатиновий цикли

Зважаючи на це, видавалось обгрунтованим поєднати такі фармакофорні платформи 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолу та 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідину із ізатиновим фрагментом, як варіант ефективного конструювання нових гібридних структур із потенційним біологічним ефектом.

Методика експерименту

Спектри ЯМР ^{1}H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах DMSO-d_6, внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах DMSO-d_6, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і не відкоректовані.

*Синтез 5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-ону **3***

До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою та зворотним холодильником з водяним охолодженням, вносили 1,0 г (9,80 ммоль) сполуки **1** та 0,91 мл (10,2 ммоль) метилового естеру бромоцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили у 15 мл етанолу впродовж 4 год. Розчин випарили на роторі, залишок нейтралізували $NaHCO_3$ до pH 7. Розчин після нейтралізації екстрагували тричі по 20 мл $CHCl_3$ та сушили Na_2SO_4. Випарювали досуха, додавали воду, утворений осад відфільтровували.

Вихід: 72%, світло жовтий осад, $T_{пл}$=104–105^{0}C. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,66 т (2H, CH_2), 4,12 с (2H, SCH_2), 4,30 т (2H, CH_2).

*Синтез 6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он **4***

До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, масляною банею та холодильником з водяним охолодженням, внесли 0,6 г (5,17 ммоль) сполуки **2** та 0,51 мл (5,71 ммоль) метилового естеру бромоцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятили у 15 мл етанолу впродовж 4 год. Розчин випарювали на роторі, залишок нейтралізували $NaHCO_3$ до pH 7. Розчин після нейтралізації екстрагували тричі по 20 мл $CHCl_3$, сушили Na_2SO_4, випарювали, одержували масло яскраво оранжевого кольору, яке дуже швидко закристалізувалося.

Вихід: 82%, світло жовтий осад, $T_{пл}$=72–74^{0}C. Спектр ЯМР ^{1}H, $CDCl_3$, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1,79 м (2H, $CH_{2пірамід.}$), 3,48 т (2H, $CH_{2пірамід.}$), 3,61 т (2H, $CH_{2пірамід.}$), 3,71 с (2H, SCH_2).

*Загальна методика одержання 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-онів та 2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-онів **6а–д, 7а–в***

До круглодонної колби, оснащеної магнітною мішалкою, масляною банею та холодильником з водяним охолодженням, вносили 1,96 ммоль сполуки **3** або **4** та 2,11 ммоль ізатину **5а–е**. Реакційну суміш кип'ятили у 5 мл оцтової кислоти протягом трьох годин, виливали на лід, утворений осад відфільтровували та перекристалізовували з етилацетату.

*2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-он **6а***

Вихід: 84%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=220–221^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 2,34 с (3H, CH_3), 3,71 т (2H, CH_2), 4,27 т (2H, CH_2), 6,88 д (1H, Ar), 7,32 т (1H, Ar), 8,74 с (1H, Ar), 11,31 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 41,5 (C^5); 60,7 (C^6); 60,8 (Me); 113,9; 120,4; 120,9; 127,1; 131,5; 132,7 ($C_{аром}$); 133,3 (C^2); 142,4 (C=C); 151,3 (C^{8a}); 164,1 (C^3); 168,9 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 286 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 59,16; H 3,85; N 14,90. $C_{14}H_{11}N_3O_2S$. Вирахувано, %: C 58,93; H 3,89; N 14,73.

*2-(5-метокси-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-он **6б***

Вихід: 79 %, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=225–227^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,54 с (3H, OCH_3); 3,70 т (2H, CH_2); 4,24 т (2H, CH_2); 6,85 д (1H, Ar); 7,29 т (1H, Ar); 8,71 с (1H, Ar); 11,27 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 41,7 (C^5); 60,8 (C^6); 61,6 (MeO); 114,1; 121,1; 124,1; 127,9; 131,2; 132,3 ($C_{аром}$); 132.9 (C^2); 142,0 (C=C); 150,9 (C^{8a}); 163,8 (C^3); 169,0 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 302 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 56,01; H 3,64; N 13,82. $C_{14}H_{11}N_3O_3S$. Вирахувано, %: C 55,80; H 3,68; N 13,95.

*2-(5-хлоро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-он **6в***

Вихід: 81%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=209–211^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,77 т (2H, CH_2); 4,31 т (2H, CH_2); 6,90 д (1H, Ar); 7,35 т (1H, Ar); 8,78 с (1H, Ar); 11,31 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр,

DMSO-d_6, δ, м.ч.: 41,9 (C^5); 61,1 (C^6); 113,4; 121,0; 123,6; 128,0; 130,9; 132,0 ($C_{аром}$); 133,0 (C^2); 141,9 (C=C); 151,2 (C^{8a}); 164,1 (C^3); 168,9 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 306 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 56,79; H 2,60; N 11,72. $C_{14}H_8ClN_3O_2S$. Вирахувано, %: C 51,07; H 2,64; N 11,60.

2-(5-бромо-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-он ***6г***

Вихід: 78%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=264−265^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (KCCB, *J*, Гц): Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 3,85 т (2H, CH_2); 4,34 т (2H, CH_2); 7,40 д (1H, Ar); 7,95 д (1H, Ar); 8,97 с (1H, Ar); 11,33 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 41,8 (C^5); 61,0 (C^6); 114,0; 120,9; 123,8; 127,8; 130,5; 132,2 ($C_{аром}$); 132,9 (C^2); 141,7 (C=C); 151,0 (C^{8a}); 164,7 (C^3); 169,0 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 351 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 44,82; H 2,26; N 11,86. $C_{14}H_8BrN_3O_2S$. Вирахувано, %: C 44,59; H 2,30; N 12,00.

2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b]тіазол-3(2H)-он ***6д***

Вихід: 73%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=252−253^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 3,82 т (2H, CH_2); 4,33 т (2H, CH_2); 7,01 д (1H, Ar); 7,99 т (1H, Ar); 9,67 с (1H, Ar); 11,43 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 42,2 (C^5); 61,5 (C^6); 114,8; 121,2; 124,1; 128,2; 131,2; 132,9 ($C_{аром}$); 133,0 (C^2); 142,0 (C=C); 151,3 (C^{8a}); 165,0 (C^3); 169,5 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 317 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 49,60; H 2,52; N 17,58. $C_{14}H_8N_4O_4S$. Вирахувано, %: C 49,37; H 2,55; N 17,71.

2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он ***7а***

Вихід: 85%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=258−259^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 1,87 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 3,58 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 3,71 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 6,90 д (1H, Ar); 6,93 т (1H, Ar); 7,32 т (1H, Ar); 8,80 д (1H, Ar); 11,13 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 19,0 (C^6); 22,1 (C^5); 45,9 (C^7); 110,0; 120,2; 121,6; 123,6; 127,4; 131,0 ($C_{аром}$); 132,5 (C^2); 142,7 (C=C); 150,4 (C^{7a}); 164,0 (C^3); 168,5 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 286 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 59,15; H 3,86; N 14,59. $C_{14}H_{11}N_3O_2S$. Вирахувано, %: C 58,93; H 3,89; N 14,73.

2-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он 7б

Вихід: 87%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=272−273^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 1,86 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 2,27 с (3H, CH_3); 3,60 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 3,72 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 6,79 д (1H, Ar); 7,10 т (1H, Ar); 8,61 д (1H, Ar); 11,00 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 19,1 (C^6); 21,0 (C^5); 46,0 (C^7); 59,9 (Me); 109,9; 120,3; 124,0; 127,9; 130,4; 131,6 ($C_{аром}$); 132,1 (C^2); 140,5 (C=C); 150,6 (C^{8a}); 164,1 (C^3); 168,7 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 300 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 60,41; H 4,42; N 13,89. $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Вирахувано, %: C 60,18; H 4,38; N 14,04.

2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2H-тіазоло[3,2-a]піримідин-3(5H)-он ***7в***

Вихід: 79%, темно оранжевий осад, $T_{пл}$=277−278^{0}C (з розкл.). Спектр ЯМР ^{1}H, DMSO-d_6, δ, м.ч. (KCCB, *J*, Гц): 1,88 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 3,63 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 3,74 т (2H, $CH_{2пірімід.}$); 6,82 д (1H, Ar); 7,15 т (1H, Ar); 8,71 д (1H, Ar); 11,11 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO-d_6, δ, м.ч.: 19,3 (C^6); 21,2 (C^5); 46,4 (C^7); 109,9; 120,5; 124,1; 128,2; 130,5; 131,8 ($C_{аром}$); 132,3 (C^2); 140,5 (C=C); 150,7 (C^{8a}); 164,4 (C^3); 168,8 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 331 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 50,69; H 3,03; N 17,11. $C_{14}H_{10}N_4O_4S$. Вирахувано, %: C 50,91; H 3,05; N 16,96.

Визначення антиоксидантної активності

Для оцінювання антиоксидантної активності синтезованих сполук використовували аналіз інгібування радикалів дифенілпікрилгідразиду (DPPH) згідно з відомою методикою [11]. До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали при 517 нм відносно контролю за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторах. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка за наступною формулою:

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

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

Результати та обговорення

З огляду на те, що останні дослідження [12] антиоксидантної, антикоагулянтної та фібринолітичної активності деяких нових похідних ізатину продемонстрували їх виражений антиоксидантний

потенціал, нам видалося доцільним синтезувати нові сполуки, у яких ізатинові фрагменти інкорпоровані в гідровані імідазотіазольні та тіазолопіримідинові цикли та провести оцінку їх антиоксидантних властивостей.

Запропонований підхід до конструювання таких систем ґрунтувався на використанні в ролі базових субстратів гідрованих гетероциклічних систем: імідазолідин-2-тіону **1** та тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **2**. Анелювання до них тіазольного ядра проводили за модифікованою нами методикою [13] в етанолі кип'ятінням із метил бромоацетатом впродовж 4 год. В результаті проведеної конденсації (Схема 1) було одержано 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **3** та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **4,** фізичні характеристики яких узгоджуються з літературними даними.

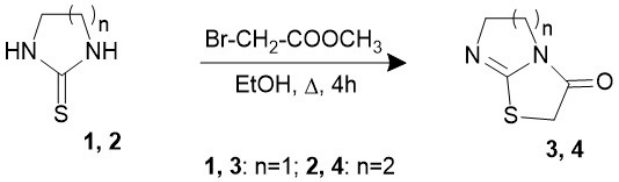

Схема 1. Синтез 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **3** та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **4**

Ефективним інструментом для структурної модифікації гетероциклічних систем функціональними фрагментами є реакція конденсації, що дозволяє одержувати сполуки, що знаходять застосування як зручні білдинг-блоки [14,15]. Таким чином, у реакції із імідазотіазолоном **3** та тіазолопіримідиноном **4** була опробована низка 5-заміщених ізатинів **5а–е.** Встановлено, що взаємодія сполуки **3** із ізатинами **5а–д** при кип'ятінні в оцтовій кислоті протягом трьох годин приводить до утворення відповідних 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6а–д** (Схема 2).

Аналогічним чином відбувається реакція сполуки **4** із ізатинами **5а,б,е,** результатом якої є одержання відповідних 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **7а–в**.

Склад та будова вперше синтезованих сполук надійно підтверджена результатами вимірів ЯМР ^{1}H та ^{13}C спектрів, хроматомас-спектрів та елементарним аналізом, які наведені в експериментальній частині. Так, у ЯМР ^{1}H спектрах синтезованих 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6а–д** наявні триплети чотирьох протонів двох CH_2-груп імідазолінового циклу при 3,70–3,85 та 4,24–4,34 м.ч. і сигнали ароматичного ядра при 6,85–9,67 м.ч. В ЯМР ^{1}H спектрах 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **7а–в** ідентифіковані сигнали шести протонів трьох CH_2-груп гідрованого піримідинового кільця в діапазонах 1,86–1,88; 3,58–3,63; 3,71–3.74 м.ч. та сигнали ароматичного типу ізатинового циклу при 6,79–8,80 м.ч.

Дослідження антиоксидантої активності

Синтезовані сполуки **6а–д**, **7а–в** (рис. 2) були оцінені на їх здатність інгібувати радикали DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрилгідразил) [11].

Експериментальні дослідження включали оцінку активності поглинання радикалів DPPH похідними **6а–д**, **7а–в** (метанольний розчин, вимірювання після 60 хв) при концентрації 5 mM. Такий підхід дозволяє швидко знаходити потенційні сполуки-хіти з економією часу та кількостей речовин. Як стандартну сполуку використовували аскорбінову кислоту. Результати скринінгу активності поглинання радикалів при концентрації 5 mM сполук **6а–д**, **7а–в** надані

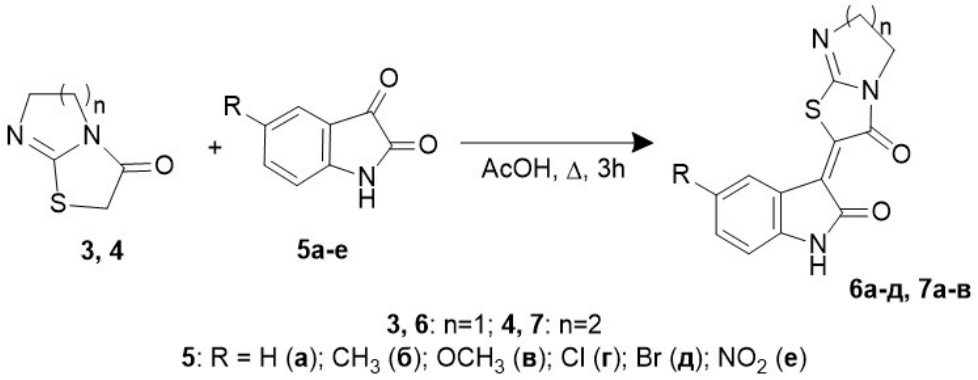

Схема 2. Синтез 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6а–д** та 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **7а–в**

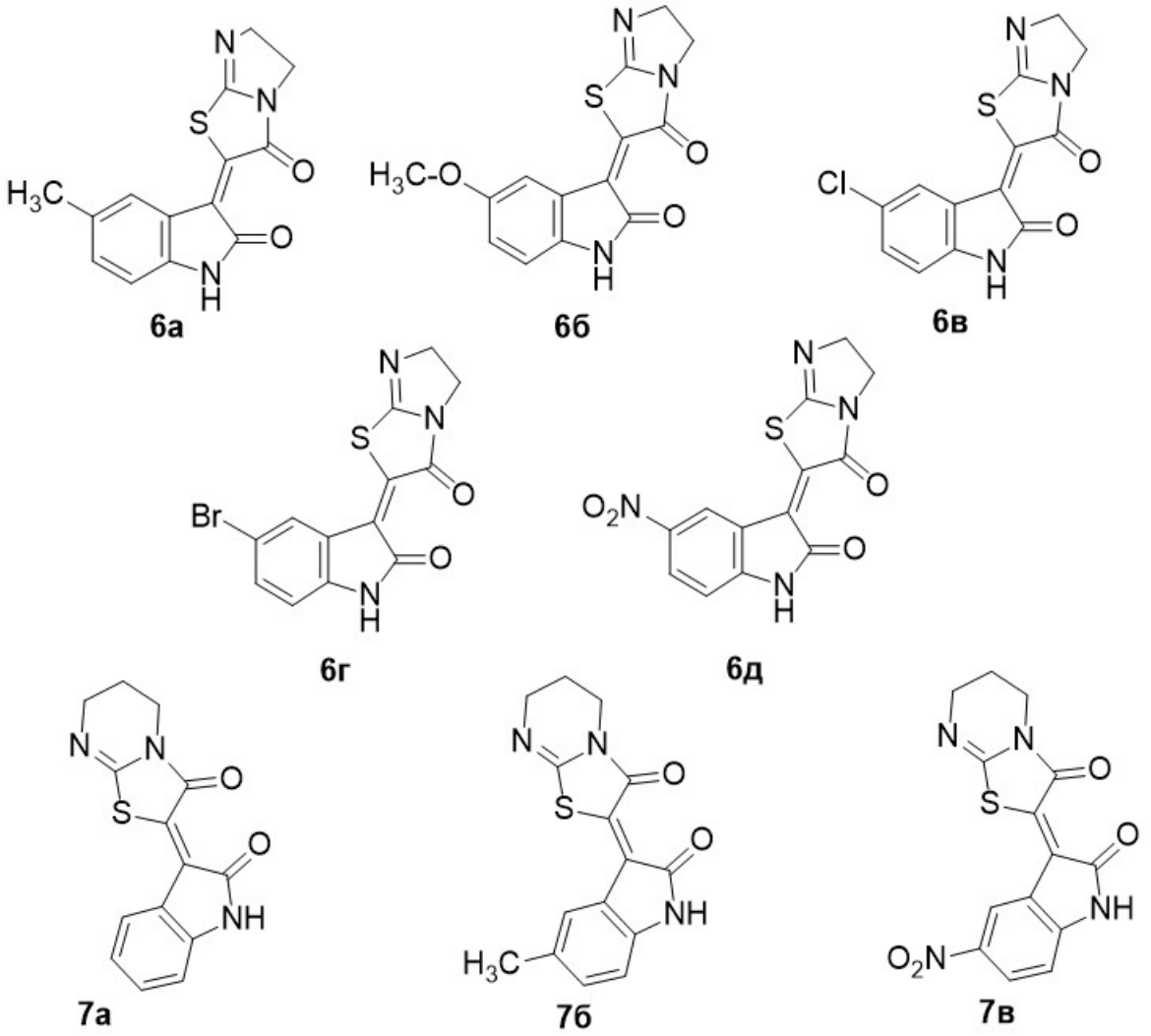

Рис. 2. Досліджені на антиоксидантну активність сполуки

на рис. 3.

Усі досліджувані 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они **6а–г**, які містять електронодонорні замісники в ізатиновому фрагменті, продемонстрували помірний рівень інгібування радикалів DPPH у діапазоні від 27% до 42,9%.

Досліджувані сполуки **7а,б**, які є гідрованими похідними тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону, виявляють низьку активність при інгібуванні DPPH радикалів, і встановлені значення інгібування для даних сполук становили: 14,6% (**7а**), 13,3% (**17б**), натомість для аскорбінової кислоти I=0,031 мМ. Найкращий антиоксидантний ефект на рівні 79,1% та 84,5% продемонстрували сполуки із нітрогрупою в оксоіндолініліденовому фрагменті **6д** та **7в**, відповідно. У контексті зв'язку структура–активність (SAR) варто зазначити, що тіазолопіримідинові похідні **7б,в** відзначаються нижчою активністю порівняно з відповідними імідазотіазолольними аналогами **6а–г** (рис. 3). При цьому сполука-хіт **6д**, яка продемонструвала найкращий показник інгібування радикалів (84,5%) може бути цікавою для поглиблених фармакологічних досліджень з метою дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

Висновки

Взаємодією 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **3** та 6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-ону **4** із ізатинами синтезовано серію нових 2-(2-оксоіндолін-3-іліден)вмісних гідрованих імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-онів **6а–д** та тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-онів **7а–в**, які були досліджені на антиоксидантну активність. За результатами проведеного біоскринінгу встановлено, що сполуки **6а–г** відзначаються помірною

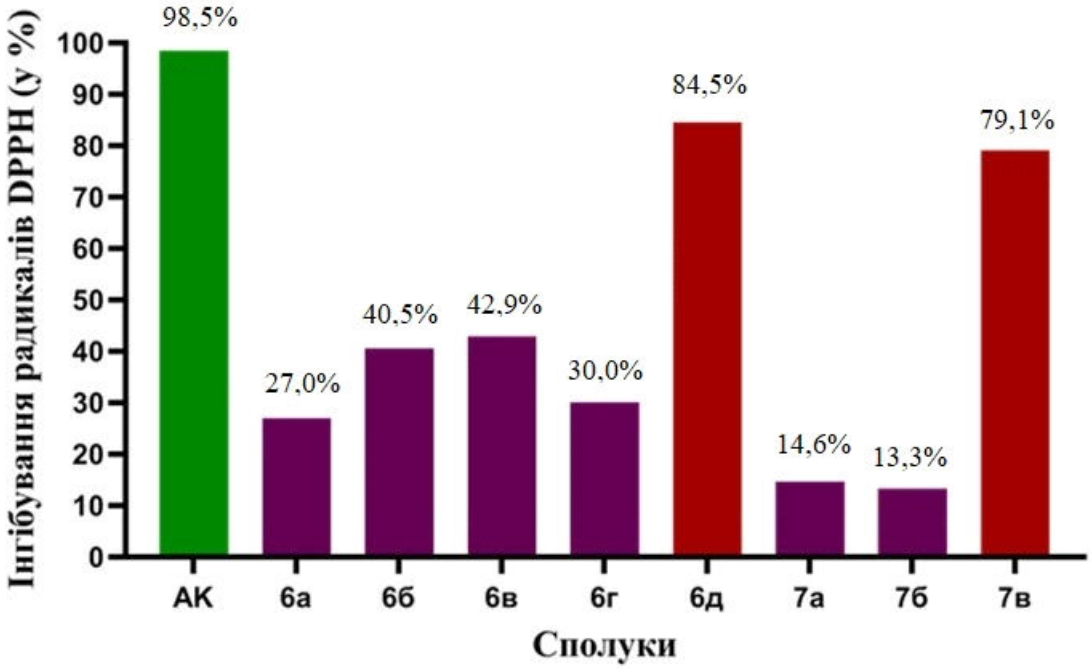

Рис. 3. Інгібування радикалів DPPH сполуками **6–11** при концентрації 5 mM. Аскорбінова кислота (АК) була використана як контроль (зелений)

антиоксидантною дією. Водночас, найвищу антиоксидантну активність проявляють 2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **6д** та 2-(5-нітро-2-оксоіндолін-3-іліден)-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3(5*H*)-он **7в** з показниками інгібування радикалів на рівні 84,5% і 79,1%, відповідно. Показано, що будова ізатинового фрагмента характеризується визначальним впливом на антиоксидантну активність, зокрема електронодонорні замісники в 5-положенні 2,3-дигідро-1*H*-індолдіонів послаблюють її, а введення електроноакцепторної NO_2-групи сприяє її суттєвому зростанню.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Fascio M.L., Errea M.I., D'Accorso N.B.* Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol.90. – P.666-683.

2. *Design* and synthesis of some substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives of potential biological activities / Abdel Moty S.G., Hussein M.A., Abdel Aziz S.A., Abou-Salim M.A. // Saudi Pharm. J. – 2016. – Vol.24. – P.119-132.

3. *Imidazo[2,1-b]thiazoles:* analogues du lйvamisole / Amarouch H., Loiseau P.R., Bacha C., Caujolle R., Payard M., Loiseau P.M., Bories C., Gayral P. // Eur. J. Med. Chem. – 1987. – Vol.22. – No.5. – P.463-466.

4. *Phase* 1 study of azacitidine in combination with quizartinib in patients with FLT3 or CBL mutated MDS and MDS/MPN / Montalban-Bravo G., Jabbour E., Chien K., Hammond D., Short N., Ravandi F., Konopleva M., Borthakur G., Daver N., Kanagal-Shammana R., Loghavi S., Qiao W., Huang X., Schneider H., Meyer M., Kantarjian H., Garcia-Manero G. // Leuk. Res. – 2024. – Vol.142. – Art. No. 107518.

5. *Down* regulation of serotonin-S_2 receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-S_2 antagonists: ritanserin and setoperone / Leysen J.E., Van Gompel P., Gommeren W., Woestenborghs R., Janssen P.A.J. // Psychopharmacology. – 1986. – Vol.88. – P.434-444.

6. *Ke S., Shi L., Yang Z.* Discovery of novel isatin–dehydroepiandrosterone conjugates as potential anticancer agents. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2015**. – Vol.*25*. – P.4628-4631.

7. *Design*, docking study and ADME prediction of Isatin derivatives as anti-HIV agents / Pawar V.S., Lokwani D.K., Bhandari S.V., Bothara K.G., Chitre T.S., Devale T.L., Modhave N.S., Parikh J.K. // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol.20. – P.370-380.

8. *7-Chloroquinoline-isatin* conjugates: antimalarial, antitubercular, and cytotoxic evaluation / Raj R., Biot C., Carrere-Kremer S., Kremer L., Guerardel Y., Gut J., Rosenthal P.J., Forge D., Kumar V. // Chem. Biol. Drug Des. – 2014. – Vol.83. – P.622-629.

9. *Evaluation* of antioxidant, antimicrobial and anticancer activity of thiazole tagged Isatin hydrazones / Eggadi V., Kulandaivelu U., Sheshagiri S.B.B., Rao Jupalli V. // J. Pharm. Chem. – 2016. – Vol.3. – No.2. – P.4-9.

10. *Synthesis* of some new isoxazoline derivatives of chalconised indoline 2-one as a potential analgesic, antibacterial and anthelmimtic agents / Mondal P., Jana S., Balaji A., Ramakrishna R., Kanthal L.K. // J. Young Pharm. – 2012. – Vol.4. – P.38-41.

11. *Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C.* Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. // LWT – Food Sci. Technol. – 1995. – Vol.28. – P.25-30.

12. *Synthesis,* antioxidant, anticoagulant, and fibrinolytic activities of new isatin derivative / Serwy W., Mohamed N., El-Serwy W., Kassem E., Shalaby A. // Egypt. Pharm. J. – 2020. – Vol.19. – P.113-123.

13. *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 / Urbano M., Guerrero M., Velaparthi S., Crisp M., Chase P., Hodder P., Schaeffer M.T., Brown S., Rosen H., Roberts E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol.21. – No.22. – P.6739-6745.

14. *Synthesis,* antimicrobial and antioxidant activity evaluation, DFT-calculation, and docking studies of 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles / Zhylko V., Saliyeva L., Slyvka N., Grozav A., Yakovychuk N., Mel'nyk D., Mel'nyk O., Litvinchuk M., Vovk M. // Curr. Chem. Lett. – 2025. Vol.14. – P.107-118.

15. *Synthesis,* antiexudative and antimicrobial activity of 6-arylidene-substityted smsdazo[2,1-*b*]thiazoles / Saliyeva L.M., Holota S.M., Grozav A.M., Yakovychuk N.D., Lukashchuk M.M., Marushko L.P., Slyvka N.Yu., Vovk M.V. / / J. Org. Pharm. Chem. – 2021. – Vol.19. – No. 2. – P.29-35.

Надійшла до редакції 20.09.2024

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF NEW 2-(2-OXOINDOLINE-3-YLYDENE) SUBSTITUTED 5,6-DIHYDROIMIDAZO[2,1-*b*]THIAZOLONES AND 6,7-DIHYDRO-THIAZOLO[3,2-*a*]PYRIMIDINONES

N.Yu. Slyvka [a, *], L.M. Saliyeva [a], V.I. Zhylko [a], V.M. Tkachuk, M.V. Vovk [b]

[a] Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

[b] Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

[*] e-mail: slivka.natalia@vnu.edu.ua

The paper presents the results of the study on the interaction of 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles and 6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines with isatin derivatives. It was established that the condensation of the indicated reagents occurs selectively upon heating and without the use of a catalyst with the formation of addition products, 2-(2-oxoindolin-3-ylidene)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole-3(2*H*)-ones 6a–d and 2-(2-oxoindolin-3-ylidene)-6,7-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5H)-ones 7a–c, the structure of which was rigorously proven by ^{1}H NMR (^{13}C) spectroscopy and chromatography-mass spectrometry. All newly synthesized compounds were tested for antioxidant activity. According to the conducted bioscreening, the compounds 2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidene)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol-3(2*H*)-one 6d (I=84.5%) and 2-(5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidene)-6,7-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-one 7c (I=79.1%) exhibit the highest antioxidant action. This proves that electron-acceptor substituents in the 5-position of the 2,3-dihydro-1*H*-indoledione fragment contribute to a significant increase in antioxidant activity.

Keywords: 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles; 6,7-dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines; substituted isatins; 2-(2-oxoindolin-3-ylidene)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol-3(2*H*)-ones; 2-(2-oxoindolin-3-ylidene)-6,7-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(5*H*)-ones; assessment of antioxidant activity.

REFERENCES

1. Fascio ML, Errea MI, D'Accorso NB. Imidazothiazole and related heterocyclic systems. Synthesis, chemical and biological properties. *Eur J Med Chem.* 2015; 90: 666-683. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.12.012.

2. Abdel Moty SG, Hussein MA, Abdel Aziz SA, Abou-Salim MA. Design and synthesis of some substituted thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives of potential biological activities. *Saudi Pharm J.* 2016; 24: 119-132. doi: 10.1016/j.jsps.2013.12.016.

3. Amarouch H, Loiseau PR, Bacha C, Caujolle R, Payard M, Loiseau PM, et al. Imidazo[2,1-b]thiazoles: analogues of levamisole. *Eur J Med Chem.* 1987; 22: 463-466. doi: 10.1016/0223-5234(87)90037-7.

4. Montalban-Bravo G, Jabbour E, Chien K, Hammond D, Short N, Ravandi F, et al. Phase 1 study of azacitidine in combination with quizartinib in patients with FLT3 or CBL mutated MDS and MDS/MPN. *Leuk Res.* 2024; 142: 107518. doi: 10.1016/j.leukres.2024.107518.

5. Leysen JE, Van Gompel P, Gommeren W, Woestenborghs R, Janssen PA. Down regulation of serotonin-S_2 receptor sites in rat brain by chronic treatment with the serotonin-S_2 antagonists: ritanserin and setoperone. *Psychopharmacology*. 1986; 88: 434-444. doi: 10.1007/BF00178504.

6. Ke S, Shi L, Yang Z. Discovery of novel isatin-dehydroepiandrosterone conjugates as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*. **2015; 25**: 4628-4631. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.08.041.

7. Pawar VS, Lokwani DK, Bhandari SV, Bothara KG, Chitre TS, Devale TL, et al. Design, docking study and ADME prediction of Isatin derivatives as anti-HIV agents. *Med Chem Res*. 2011; 20: 370-380. doi.org/10.1007/s00044-010-9329-y.

8. Raj R, Biot C, Carrere-Kremer S, Kremer L, Guerardel Y, Gut J, et al. 7-Chloroquinoline-isatin conjugates: antimalarial, antitubercular, and cytotoxic evaluation. *Chem Biol Drug Des*. 2014; 83: 622-629. doi: 10.1111/cbdd.12273.

9. Eggadi V, Kulandaivelu U, Sheshagiri SBB, Rao Jupalli V. Evaluation of antioxidant, antimicrobial and anticancer activity of thiazole tagged Isatin hydrazones. *J Pharm Chem*. 2016; 3(2): 4-9. doi: 10.14805/jphchem.2016.art52.

10. Mondal P, Jana S, Balaji A, Ramakrishna R, Kanthal L. Synthesis of some new isoxazoline derivatives of chalconised indoline 2-one as a potential analgesic, antibacterial and anthelmimtic agents. *J Young Pharm*. 2012; 4: 38-41. doi: 10.4103/0975-1483.93574.

11. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Sci Technol*. 1995; 28: 25-30. doi: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5.

12. El-Serwy WS, Mohamed NA, El-Serwy WS, Kassem EMM, Shalaby AS. Synthesis, antioxidant, anticoagulant, and fibrinolytic activities of new isatin derivative. *Egypt Pharm J*. 2020; 19: 113-123. doi: 10.4103/epj.epj_52_19.

13. Urbano M, Guerrero M, Velaparthi S, Crisp M, Chase P, Hodder P, et al. Discovery, synthesis and SAR analysis of novel selective small molecule S1P4-R agonists based on a (2Z,5Z)-5-((pyrrol-3-yl)methylene)-3-alkyl-2-(alkylimino)thiazolidin-4-one chemotype. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011; 21: 6739-6745. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.09.049.

14. Zhylko V, Saliyeva L, Slyvka N, Grozav A, Yakovychuk N, Mel'nyk D, et al. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activity evaluation, DFT-calculation, and docking studies of 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles. *Curr Chem Lett*. 2025; 14: 107-118. doi: 10.5267/j.ccl.2024.9.002.

15. Saliyeva LM, Holota SM, Grozav AM, Yakovychuk ND, Lukashchuk MM, Marushko LP, et al. Synthesis, the antiexudative and antimicrobial activity of 6-arylidene-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *J Org Pharm Chem*. 2021; 19: 29-35. (*in Ukrainian*). doi: 10.24959/ophcj.21.227378.