

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

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

ТАНАНАЙКО ПРИНА АНДРІЇВНА

**СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ КОНДЕНСОВАНИХ
ПОХІДНИХ ТІАЗОЛОПРИМІДИНУ**

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник

Сливка Наталія Юріївна

кандидат хім. наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол №

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

Від _____ 2024р.

Завідувач кафедри

(_____) Сливка Наталія Юріївна

ЛУЦЬК 2024

АНОТАЦІЯ

Гананайко І.А. Синтез та антиоксидантна активність конденсованих похідних тiazолопіримідину. — випускна кваліфікаційна робота ос «магістр», на правах рукопису. спеціальність: 226 фармація, промислова фармація. — волинський національний університет імені Лесі Українки; Луцьк, 2024.

Магістерська робота присвячена дослідженню антиоксидантної активності вперше синтезованих гетероциклічних сполук, які містять тiazолопіримідинові конденсовані цикли.

Реакцією конденсації тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону із фенацилбромідами синтезовано 4-(6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тiazоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)фенол, 3-(галогенофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тiazоло[3,2-*a*]піримідини та 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тiazоло[3,2-*a*]піримідин.

Дослідження вперше синтезованих сполук з тiazоло[3,2-*a*]піримідиновим циклом на антиоксидантну дію показало їх достатньо високу активність.

Найвищою антиоксидантною активністю володіє сполука — 3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тiazоло[3,2-*a*]піримідин з показником інгібування радикалів на рівні 88.2%.

Ключові слова: тiazолопіримідини, реакція конденсації, конденсовані цикли, біологічна активність, антиоксидантна дія.

ANNOTATION

I. Tananayko Synthesis and antioxidant activity of imidazolidine and perhydropyrimidine derivatives. — Graduation qualification work of OS "master", with manuscript rights. Specialty: 226 Pharmacy, industrial pharmacy. — Lesya Ukrainka Volyn National University; Lutsk, 2024.

The master's thesis is devoted to the study of the antioxidant activity of newly synthesized heterocyclic compounds containing thiazolopyrimidine condensed cycles.

By the condensation reaction of tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione with phenacyl bromides synthesized 4-(6,7-dihydro-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-3-yl)phenole, 3-(halohenophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines and 3-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine.

The study of the newly synthesized compounds with the thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine cycle for antioxidant effect showed their high activity.

The compound 3-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine with the highest antioxidant activity was found to be 88.2%.

Keywords: thiazolopyrimidines, condensation reaction, condensed cycles, biological activity, antioxidant effect.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТІАЗОЛО[3,2- <i>a</i>]ПІРИМІДИНІВ	
(літературний огляд)	8
1.1. Анелювання піримідинового ядра до тіазольного циклу	8
1.1.1. Трикомпонентні реакції за участю 2-амінотіазолів	8
1.1.2. Інші способи анелювання піримідинового циклу до тіазольного ядра	10
1.2. Анелювання тіазольного ядра до піримідинового циклу	12
1.3. Біологічна активність тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідинів	15
РОЗДІЛ 2. СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТІВ СЕРЕД 3-(ФЕНІЛЗАМІЩЕНИХ)-6,7-ДИГІДРО-5 <i>H</i> -[1,3]ТІАЗОЛО[3,2- <i>a</i>]-ПІРИМІДИНІВ	19
2.1. Одержання ряду похідних фенілзаміщених 6,7-дигідро-5 <i>H</i> -[1,3]тіазоло- [3,2- <i>a</i>]піримідинів	19
2.2. Дослідження антиоксидантної активності фенілзаміщених 6,7-дигідро-5 <i>H</i> - [1,3]тіазоло[3,2- <i>a</i>]піримідинів	27
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	30
ВИСНОВКИ	34
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	36
ДОДАТКИ	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DMF/ДМФА – диметилформамід

Ph – феніл

Et – етил

Me - метил

Ar – арил

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

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

^{13}C ДМСО- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

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. Тіазоло[3,2-*a*]піримідини займають важливе місце серед азотовмісних конденсованих структур, оскільки проявляють широкий спектр біологічної дії. Вони є важливими N-вмісними гетероциклічними кільцями та вважаються аналогами пуринів.

Системи які містять такі структури проявляють протипухлинну [1], протизапальну [2], антимікробну [3] активність, як *in vitro*, так і *in vivo* та зарекомендували себе як анти-ВІЛ-1 агенти [4]. Також проявляють хорошу протибактеріальну та протигрибкову активність відносно стрептоміцинів [5]. Проведений біоскринінг дозволив виявити серед них потенційні стимулятори росту [6]. Противірусний скринінг проти вірусу герпесу першого типу похідних тіазоло[3,2-*a*]піримідинів також показав високий результат [7].

Дослідження які проводилися чітко вказують на те, що тіазоло[3,2-*a*]піримідини менш вивчені з точки зору синтетичних та фармакологічних аспектів, порівняно з їх бензанельованими аналогами. Враховуючи вищезазначене, було визнане доцільним провести синтез частково гідрованих тіазоло[3,2-*a*]піримідинів та оцінити їх антиоксидантну активність.

Мета і завдання роботи: Метою магістерської роботи є підбір оптимальних умов реакції циклоконденсації для одержання тіазолоанельованих піримідинів, а також дослідження їх антиоксидантної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Пошук та аналіз літературних матеріалів, що стосуються методів синтезу тіазоло[3,2-*a*]піримідинів.
2. Синтез сполук.
3. Виділення та очистка речовин.
4. Скринінг їх антиоксидантної активності.

Об'єкт дослідження: 4-(6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)фенол, 3-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин, 3-(4-бромфеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин, 3-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин, 3-(4-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5*H*-

[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин, 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин.

Предмет дослідження – реакція циклоконденсації, ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз.

Елементи наукової новизни – досліджено антиоксидантну активність вперше синтезованих гетероциклічних сполук, які містять тіазолопіримідинові конденсовані цикли. Показано, що гідрокси, метокси та галогенозаміщені феніл-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідини проявляють достатньо високу антиоксидантну дію. Встановлено, що будова арильних замісників у тіазольному циклі впливає на антиоксидантну активність конденсованих сполук, зокрема наявність *пара*-флуорофенільного замісника сприяє її значному зростанню.

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»

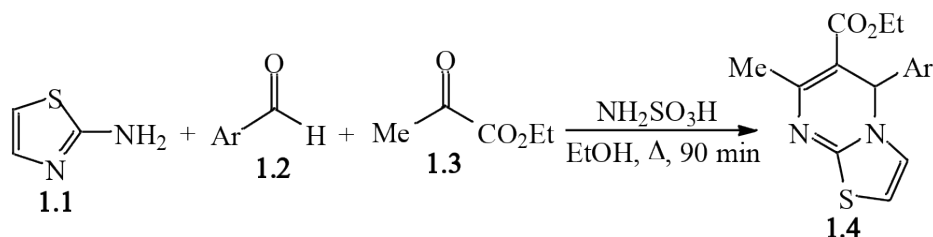
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТІАЗОЛО[3,2-*a*]ПРИМІДИНІВ

(літературний огляд)

1.1. Анелювання піримідинового ядра до тіазольного циклу

1.1.1. Трикомпонентні реакції за участю 2-амінотіазолів

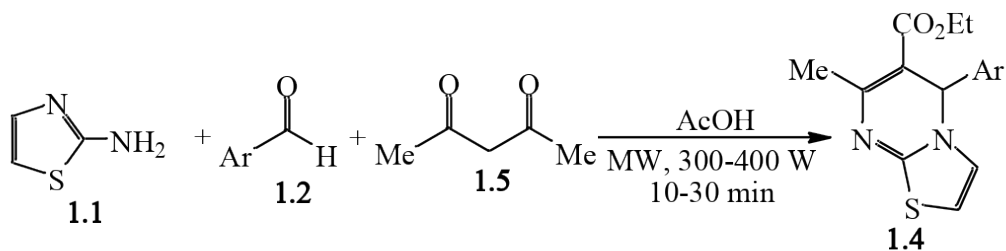
Зручним методом для синтезу комбінаторних бібліотек на основі тіазоло[3,2-*a*]піримідинового скафолду є трикомпонентні конденсації за участю похідних 2-амінотіазолу, карбонільних сполук та сполук з активною метиленовою компонентою. Так, взаємодією 2-амінотіазолу **1.1**, ароматичних альдегідів **1.2** та етил ацетоацетату **1.3** в етанолі за присутності каталітичних кількостей сульфамінової кислоти отримано низку етил 5-арил-5-*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилатів **1.4** (схема 1.1.1.1) [8].



1.2, 1.4 Ar = Ph, 2- HOC_6H_4 , 3- HOC_6H_4 , 3- ClC_6H_4 , 3- BrC_6H_4 , 4- HOC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 4- ClC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{PhCH}=\text{CH}$

Схема 1.1.1.1

Автори праці [9] для синтезу заміщених 7-метил-5-*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилатів **1.4** використали мікрохвильовий варіант одnoreакторної трикомпонентної конденсації 2-амінотіазолу **1.1**, (гетеро)ароматичних альдегідів **1.2** та етилацетоацетату **1.5** (схема 1.1.1.2).



1.2, 1.4 Ar = Ph, 4- MeOC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, 3- MeO -4- OHC_6H_3 , furan-2-yl

Схема 1.1.1.2.

Мікрохвильовий варіант одnoreакторної трикомпонентної реакції типу Біджінеллі тiazол-2-амінів **1.1**, ароматичних альдегідів **1.2** та 2-(4-нітрофеніл)ацетонітрилу **1.6** у присутності гетерогенного каталізатора SiO₂-ZnBr₂ та основи діізопропілетиламіну (DIPEA) в EtOH також був використаний для одержання похідних тiazоло[3,2-*a*]піримідину **1.7** (схема 1.1.1.3) [3].

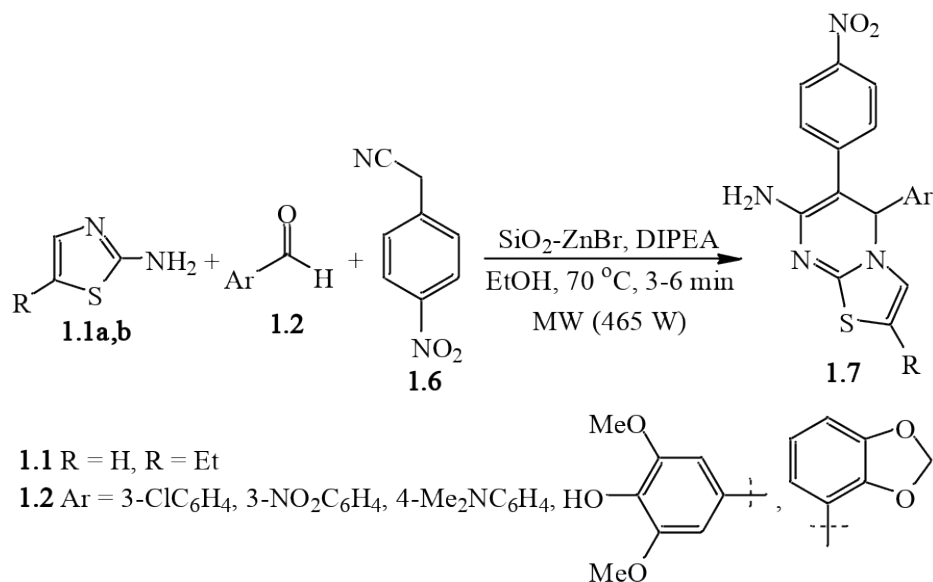
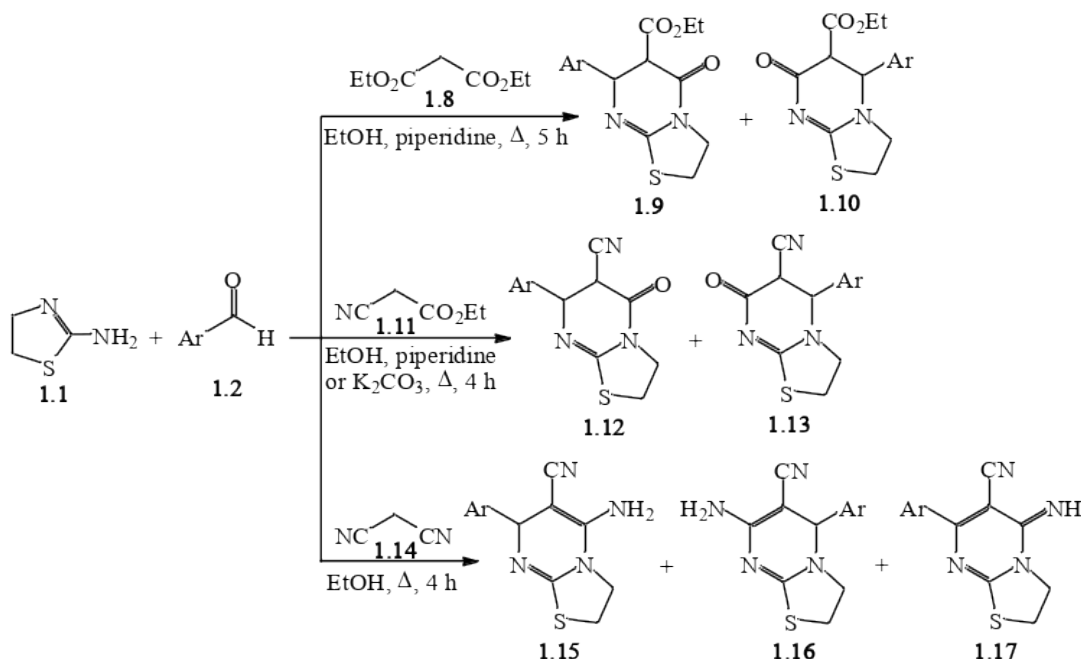


Схема 1.1.1.3.

Одnoreакторна трикомпонентна реакція типу Біджінеллі була вдало реалізована для конструювання низки дигідро- та тетрагідротiazолопіримідинів. Так, взаємодією 2-аміноtiazоліну **1.1**, ароматичних альдегідів **1.2** та метиленактивних сполук, таких як діетилмалонат **1.8**, етилціаноацетат **1.11** або малононітрил **1.14**, отримано оксотiazоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбоксилати **1.9** та **1.10**, оксотiazоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрили **1.12** та **1.13**, аміноtiazоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрили **1.15**, **1.16**, а також 5-імінотiazоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрили **1.17** (схема 1.1.1.4) [2].



1.9, 1.10 Ar = Ph, 4-*i*PrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄

1.12 Ar = 4-*i*PrC₆H₄, 4-MeC₆H₄

1.13 Ar = Ph, 3-NO₂C₆H₄

1.15 Ar = Ph, 4-*i*PrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃, 2-NO₂C₆H₄, 3-ClC₆H₄, 3-PyC₆H₄,

1.16 Ar = 4-ClC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄,

1.17 Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄,

Схема 1.1.1.4.

У праці [10] описано зручний синтез високофункціоналізованих тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **1.21** за допомогою однореакторної трикомпонентної реакції між ізоціанідами **1.18**, діалкілацетилендикарбоксилатами **1.19** та етил 2-оксо-2-(1,3-тіазол-2-іламіно)ацетатами **1.20** у розчині метиленхлориду за кімнатної температури (схема 1.1.1.5.).

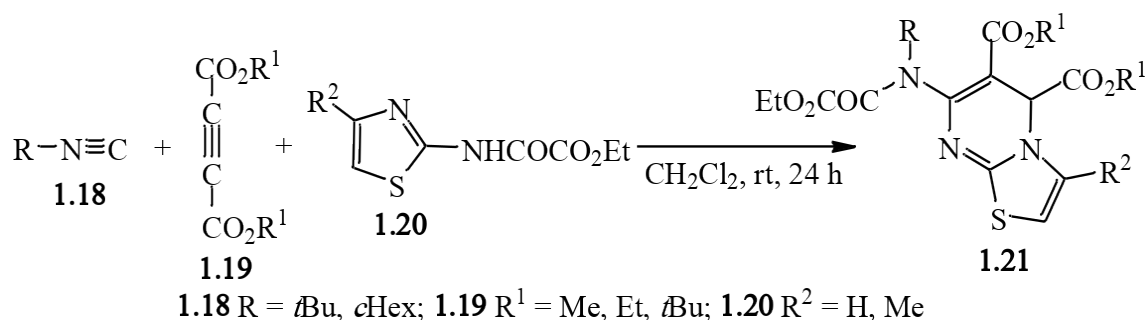


Схема 1.1.1.5.

1.1.2. Інші способи анелювання піримідинового циклу до тіазольного ядра

Циклоконденсацією 2-амінотіазоліну **1.1a** із цинамоїл хлоридом **1.22** у хлороформі за присутності триетиламіну одержано 7-феніл-6,7-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5(3*H*)-он **1.23** (схема 1.1.2.1) [2]

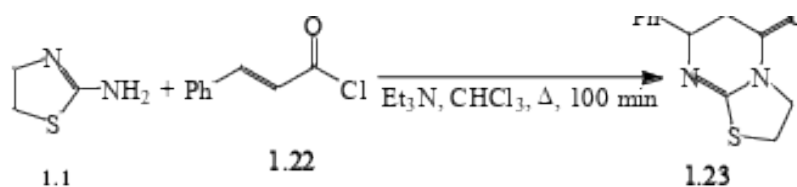


Схема 1.1.2.1.

Для конструювання аналогів тiazоло[2,3-*b*]хіназоліну та піридо[4,3-*d*]тіазоло[2,3-*a*]піримідину **1.25** автори роботи [1] вдало використали реакцію циклоконденсації похідних *бис*-іліденциклогексанону або *бис*-іліденпіперидиону **1.24** та 2-амінотіазолів **1.1** у середовищі оцтової кислоти. Похідні **1.25** оцінювали на протипухлинну активність *in vitro* в панельному тесті (схема 1.1.2.2).

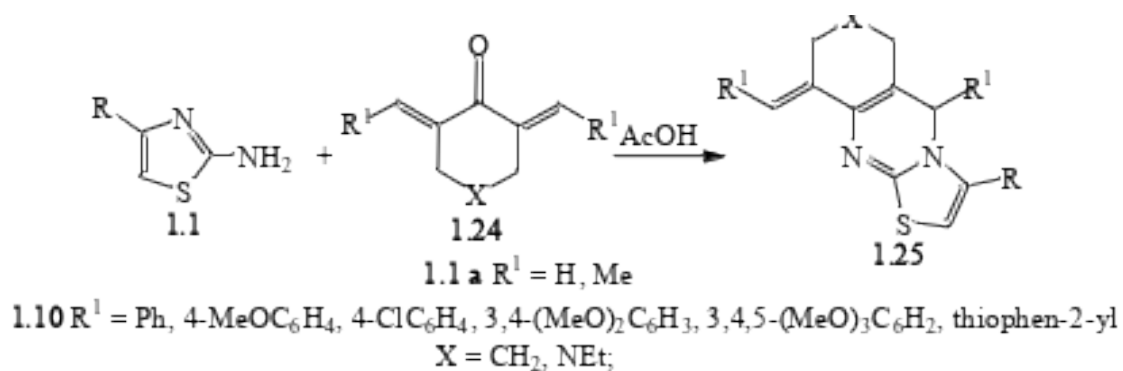


Схема 1.1.2.2.

1.2. Анелювання тiazольного ядра до піримідинового циклу

Зручний двостадійний метод одержання 2-ацетил-3,7-диметил-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-ону **1.31** полягає в алкілюванні 6-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **1.26** 3-хлоропентан-2,4-діоном **1.27** та подальшій регіоселективній циклізації продукту **1.29** під дією *m*-толуенсульфокислоти (PTSA).

В свою чергу, взаємодія 6-метил-2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-ону **1.26** 1,2-дихлоретаном **1.28** в аналогічних реакційних умовах відразу супроводжувалася анелюванням тiazольного циклу та утворенням 7-метил-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-5(3*H*)-ону **1.30** (схема 1.2.1) [6].

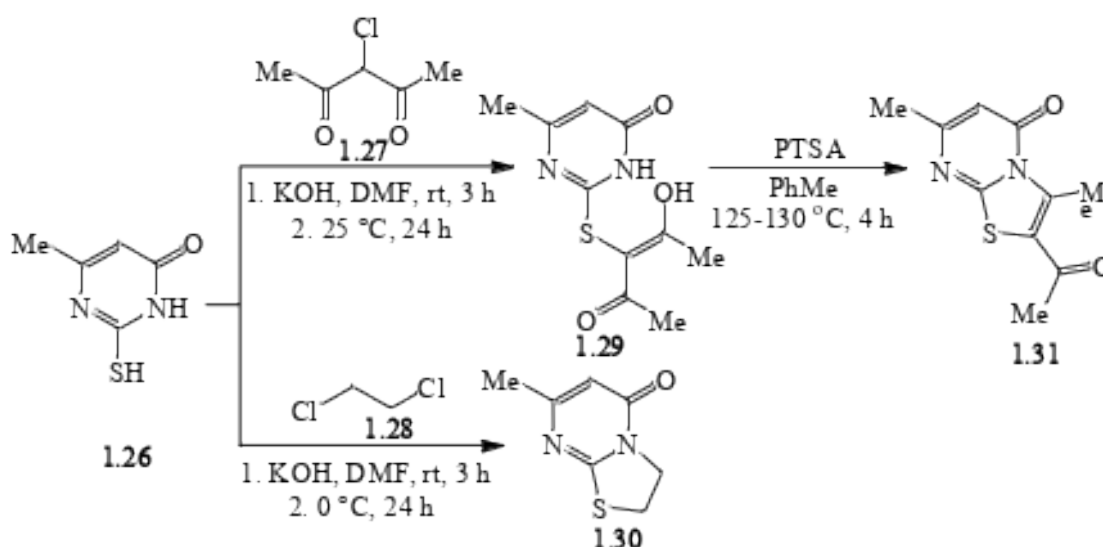


Схема 1.2.1

Циклоконденсацією 4-арил-2-меркапто-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-5-карбонітрилів **1.32** із 1,2-дихлоретану **1.28** у розчині ДМФА за присутності K_2CO_3 отримано 7-арил-5-оксо-2,3-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрили **1.33**, які тестувалися як потенційні протимікробні агенти (схема 2). [5]

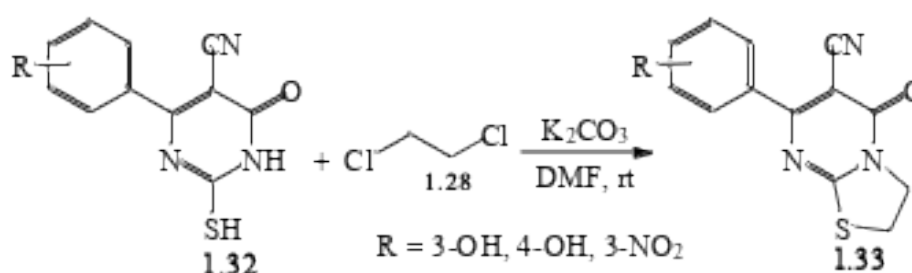


Схема 1.2.2.

Автори праці [4] описали стратегію синтезу тiazоло[3,2-*a*]піримідинів, що базувалася на внутрішньомолекулярній конденсації силільованих *S*-дигідроалоксибензоїлоксопіримідинів. Вихідні тіопіримідини **1.34** алкілювали ацеталями 2-бромацетальдегіду **1.35** в присутності безводного K_2CO_3 у розчині ДМФА з отриманням відповідних *S*-алкілпохідних **1.36**. Подальший захист карбонільних груп сполук **1.36** обробкою *N,O*-біс(триметилсиліл)ацетамідом (BSA) та внутрішньомолекулярна циклізація модифікованим методом Нідбалла та Форбрюгена з використанням триметилсилілтрифторметансульфонату (TMS трифлат) як каталізатора привела до утворення суміші регіоізомерів **1.37** та **1.38** (схема 1.2.3).

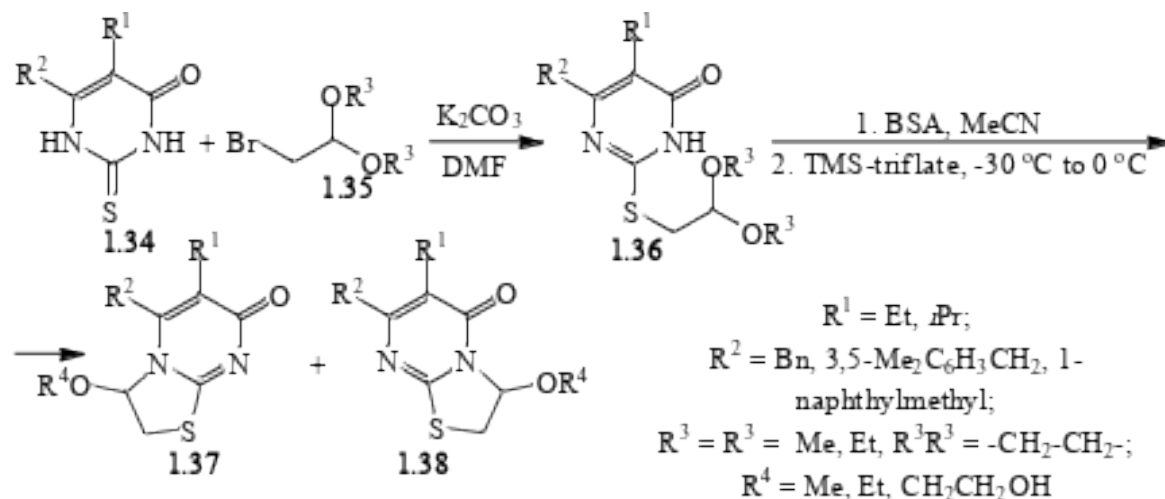


Схема 1.2.3.

В свою чергу, *S*-алкілюванням 5-алкіл-6-(арилметил)-2-тіоурацилів **1.34** аліл бромідом **1.39** одержано похідні **1.40**. Обробка останніх бромом у сухому метиленхлориді перебігає регіоселективно та приводить до утворення лише 3-(бромометил)похідних **1.41** (схема 1.2.4). [4]

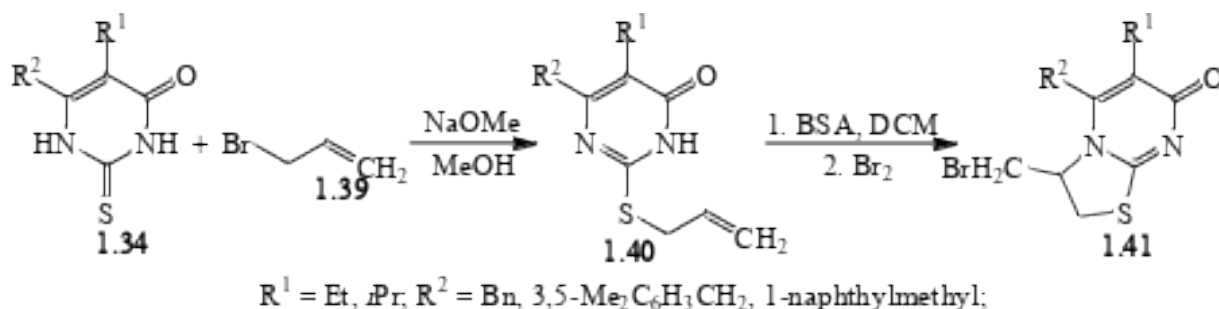


Схема 1.2.4.

Низку тiazоло[3,2-*a*]пiрiмiдинiв 1.45, 1.46 iз рiзним ступенем насиченостi тiazольного ядра було отримано циклоконденсацiєю 2-тiоксопiрiмiдинону 1.42 iз 3-хлорацетилацетоном 1.43 та галогенкарбоновими кислотами 1.44a,b. Так, обробка 2-тiоксопiрiмiдинону 1.42 3-хлорацетилацетоном 1.43 давала 2-ацетил-5,7-дiарил-3-метил-5*H*-тiazоло[3,2-*a*]пiрiмiдин-6(7*H*)-он 1.45. Взаємодiєю сполуки 1.42 iз хлороцтовою кислотою 1.44a та 2-бромопропановою кислотою 1.44b отримано вiдповiднi 5,7-дiарил-2*H*-тiazоло[3,2-*a*]пiрiмiдин-3,6(5*H*,7*H*)-дiони 1.46 (схема 1.2.5) [7].

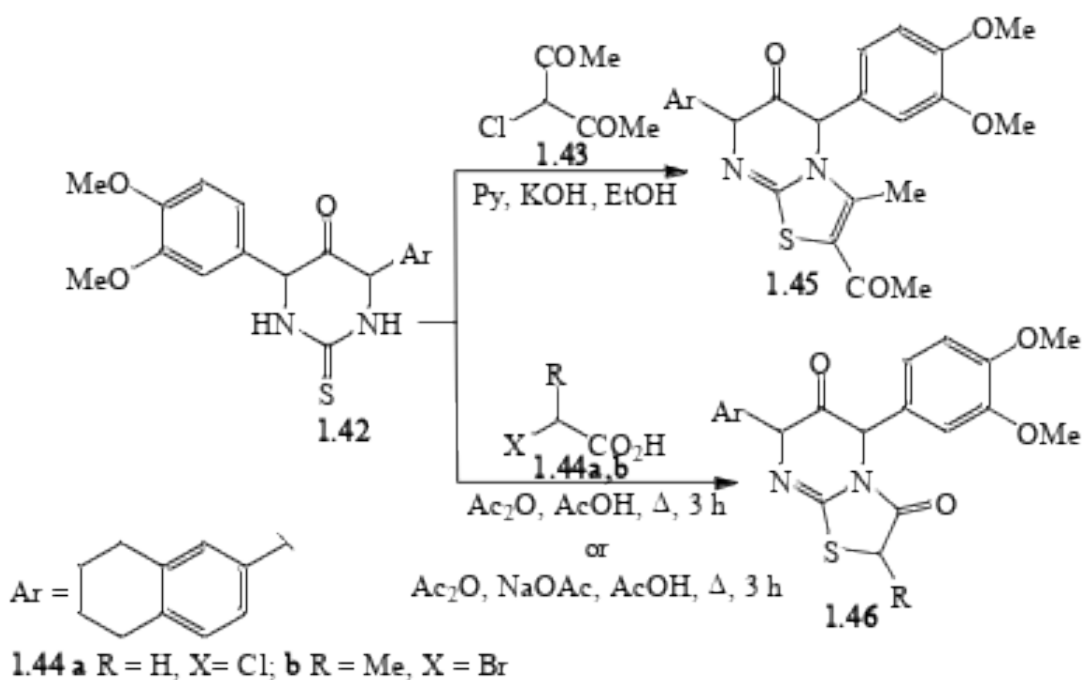
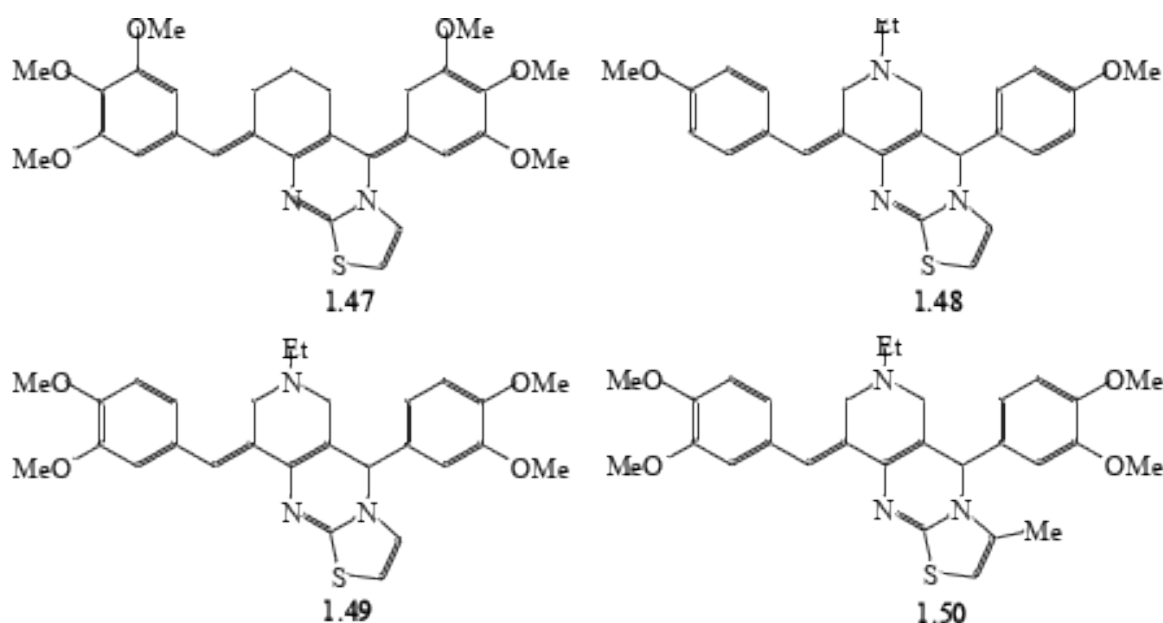


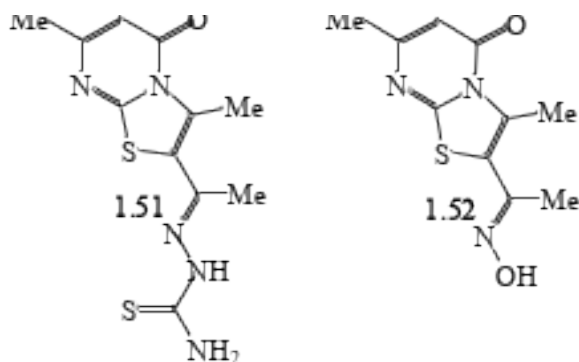
Схема 1.2.5.

1.3. Біологічна активність тiazоло[3,2-*a*]пiримидинiв

Сполуки **1.47**, **1.48**, **1.49** та **1.51** показали чудову протипухлинну активність широкого спектру дії (лейкемія, недрiбноклiтинний рак, рак легень, рак товстої кишки, рак ЦНС, меланома, рак яєчникiв, рак нирок, рак простати). Сполуки **1.47** i **1.48** майже в дев'ять разiв активнiшi за 5-ФУ(5-фторурацил), з показниками GI_{50} , TGI та LC_{50} 2,5>100>100; та 2.4, 9.1, 36.2 мМ, вiдповiдно; тодi як **1.49**, **1.50** майже в сiм разiв активнiшi, нiж 5-ФУ (5-фторурацил) зi значеннями GI_{50} TGI та LC_{50} 2.9, 12.4, 46.6 та 3.0, 16.3, 54.0 мМ вiдповiдно. [1]

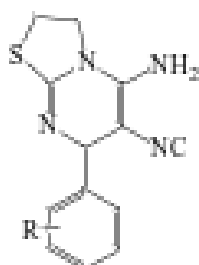


Бiоскринiнг функцiоналiзованих 5*H*-тiazоло[3,2-*a*]пiримидин-5-онiв дозволив iдентифiкувати два потенцiї стимулятори росту, активнiсть яких переважувала 70% порiвняно з гетероауксином [6].



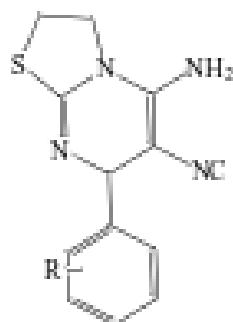
Низка аминотiazоло[3,2-*a*]пiримидинiв була оцiнена як потенцiї позитивнi iнотропнi, протизапальнi та антигiпертензивнi засоби як *in vitro*, так i *in vivo*. Похiднi **1.53** та **1.55** виявили багатообцiяючу iнотропну активнiсть.

Варто зазначити, що сполука **1.55** була більш потужною, ніж класичний референтний амринон. Сполуки **1.55**, **1.56** та **1.57** виявили помірну антигіпертензивну активність. Крім цього, 4-хлорпохідне **1.54** виявило протизапальну активність, яка в 2 рази перевищувала активність аспірину [2].



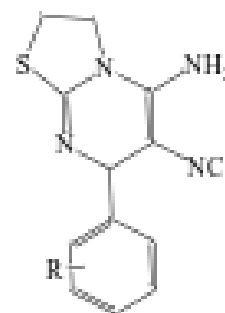
1.53

R= H

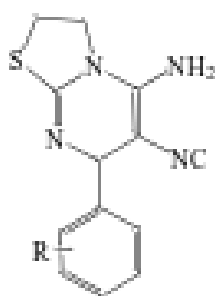


1.54

R= 4-Cl

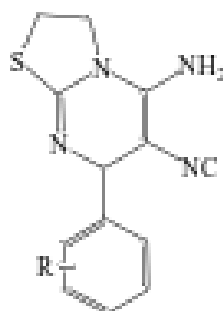


1.55

R= 3-NO₂

1.56

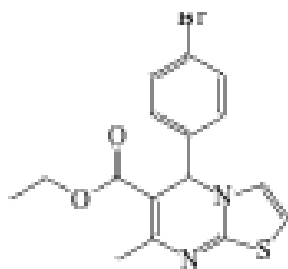
R=3-Cl



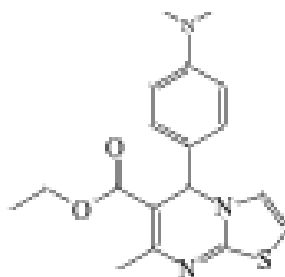
1.57

R= 3-Pyridyl

У дорослих мишей-самців лінії BALB/c оцінено вплив *in vitro* на загальну концентрацію глюкози, холестерину та тригліцеридів у сироватці крові порівняно з двома стандартними препаратами - алоксаном та глібенкламідом, причому найкращі результати спостерігалися у випадку наявності -Cl та -Br груп у пара-положенні фенільного кільця. [8]

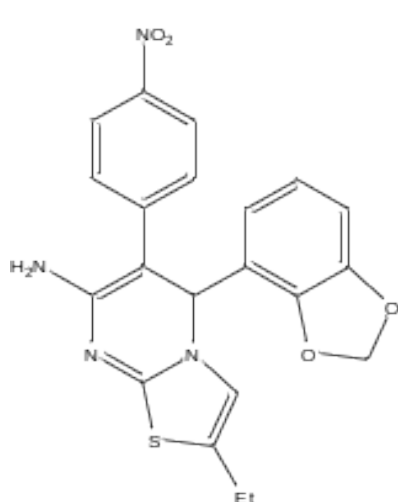


1.58

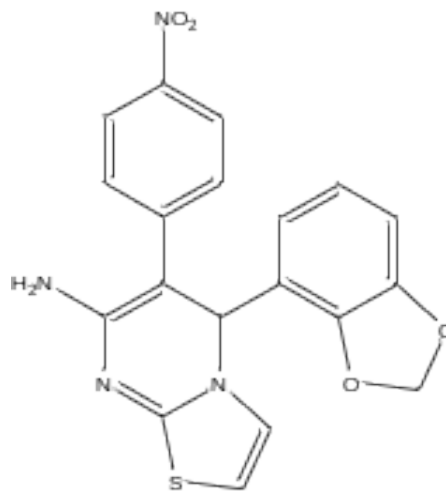


1.59

Серед функціоналізованих тіазоло[3,2-*a*]піримідинів знайдено сполуки із вираженою антимікробною активністю проти бактерій (*S.aureus*, *B.subtilis*, *P.aeruginosa*, *E.coli*) та грибків (*A.flavus*, *F.oxysporum*, *C.albicans*) із значеннями мінімальних інгібуючих концентрацій 6.25-25.0 мкг/мл, що близько до використаних як контроль препаратів тетрацикліну та амфотерицину В [3]

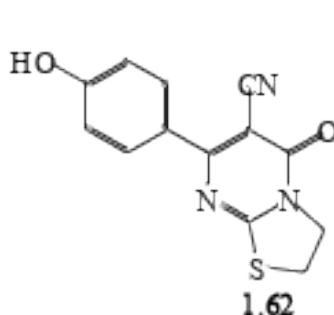


1.60

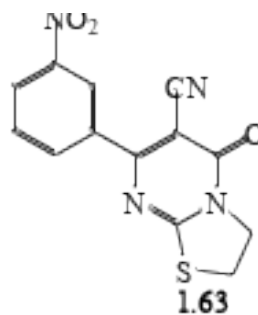


1.61

В ряду 7-арил-5-оксо-3,5-дигідро-2*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-6-карбонітрилів було виявлено похідні 1.62, 1.63 що характеризуються хорошою протибактеріальною та протигрибковою активністю відносно стрептоміцинів-*Escheria coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*. Грибки- *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. [5]

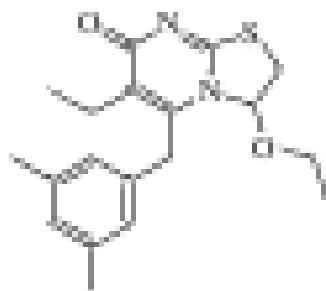


1.62

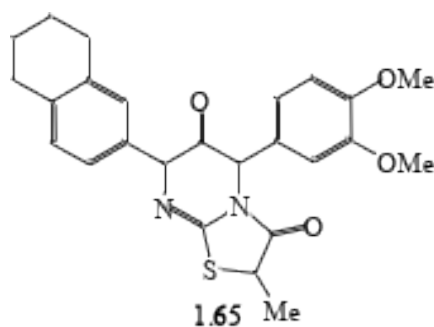


1.63

Заміщені 2,3-дигідро-7*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-7-они виявилися активними проти ВІЛ-1, зокрема, 2,3-дигідро-5-[(3,5-диметилфеніл)метил]-3-етокси-6-етил-7*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідин-7-он **1.64**. [4]

**1.64**

Противірусний скринінг відносно вірусу простого герпесу першого типу (HSV-1) показав, що інгібуюча дія тіазоло[3,2-*a*]піримідину **1.65** складає понад 90%. [7]

**1.65** Me

РОЗДІЛ 2. СКРИНІНГ АНТИОКСИДАНТІВ СЕРЕД 3-(ФЕНІЛЗАМІЩЕНИХ)-6,7-ДИГІДРО-5*H*-[1,3]ТІАЗОЛО[3,2-*a*]- ПРИМІДИНІВ

Органічні сірковмісні молекули представляють велику групу похідних з різних хемотипів і джерел (природних, синтетичних) як потенційних регуляторів утворення/нейтралізації АФК та активних форм азоту (РФН). Наприклад, природні органічні сірковмісні молекули, такі як глутатіон, S-аденозилметіонін, цистеїн, таурин, відіграють ключову роль в антиоксидантному захисті та редокс-регуляції в клітинах [11-13]. З іншого боку, численні гетероциклічні молекули з атомом сірки успішно досліджуються завдяки їх впливу на вільні радикали, антиоксидантний механізм клітин, а також інші можливі молекулярні шляхи [14, 15]. Тому перспективним напрямком сучасної біоорганічної та медичної хімії є конструювання потенційних антиоксидантів і редокс-модуляторів з використанням сірковмісних гетероциклічних матриць/скаффолдів.

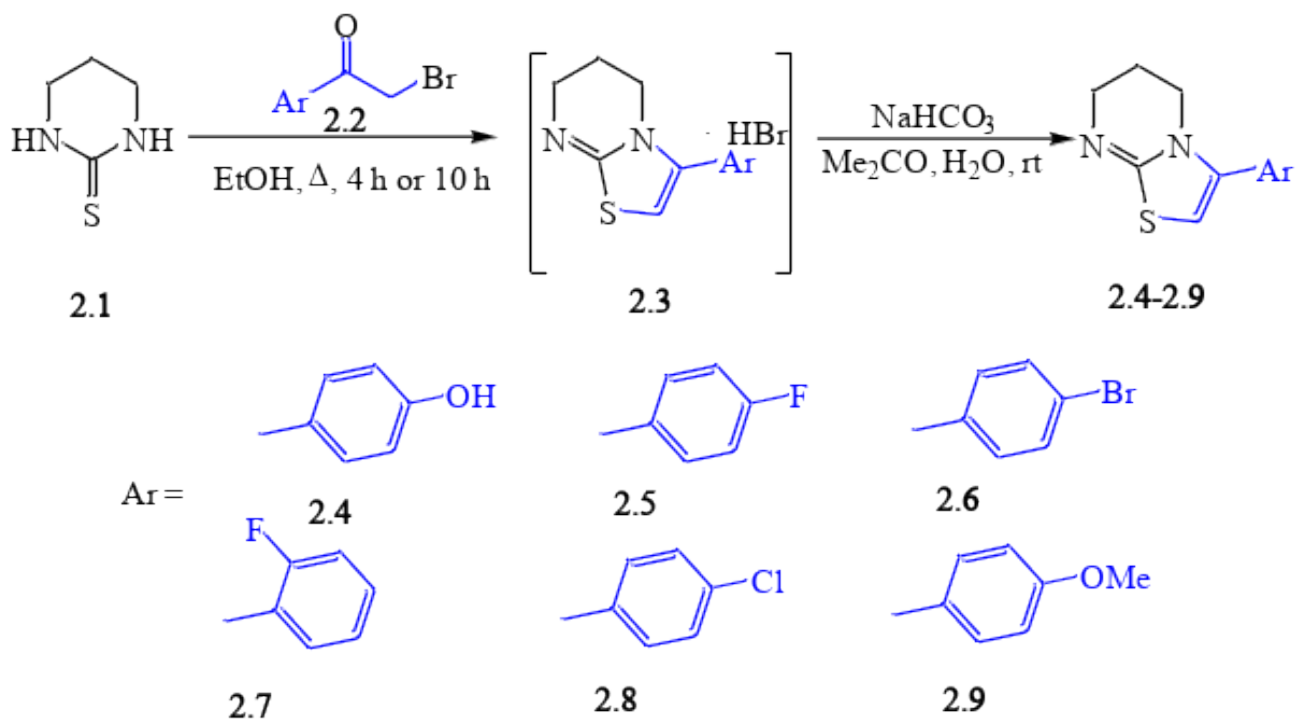
Впродовж останніх десятиліть спостерігається значний прогрес в хімії азолоанельованих по грані [*a*] частково гідрованих піримідинів, що, найвірогідніше, обумовлено стрімким розвитком їх біологічних досліджень. Зокрема цікавими об'єктами для синтетичних та біологічних досліджень є гетероциклічні системи із тіазолопіримідиновим скелетом. Похідні таких структур проявляють сильну протипухлинну [16, 17], антимікробну [18, 19] гіпотензивну, кардіотонічну, інотропну [20] активності. Є ефективними анти-ВІЛ-1 агентами [21], а також сполуками із надзвичайно високим значенням протизапальної дії [22].

2.1. Одержання ряду похідних фенілзаміщених 6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів

Враховуючи постійний інтерес до розробки нових та ефективних фармакологічних агентів, які мають багатообіцяючу антиоксидантну активність та враховуючи зв'язок між патофізіологічними шляхами запалення та окислювальним стресом/редокс-дисбалансом [23-25], основною метою нашого дослідження була оцінка антиоксидантної (поглинання вільних радикалів DPPH) активності вперше синтезованих похідних із тіазолопіримідиновим скелетом.

Для реалізації поставленого завдання нами було досліджено взаємодію тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **2.1**, цикл якого містить три атоми карбону в sp^3 -гібризованому стані, із рядом фенацилбромідів **2.2** із різноманітними арильними замісниками. Було проведено підбір оптимальних умов реакції, які заключалися в кип'ятінні тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **2.1** із фенацилбромідами **2.2** впродовж 10 год в етанолі. В результаті проходження реакції конденсації відбувається аелювання тіазольного циклу з утворенням гідробромідів тіазолопіримідинів **2.3**. Подальшою обробкою гідробромідів **2.3** водним розчином NaHCO_3 у ацетоні за кімнатної температури, виділенням методом екстракції CHCl_3 (3×10 мл) та перекристалізацією залишку із етилацетату вдалося отримати 4-(6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)фенол **2.4**, ряд 3-(галогенофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **2.5-2.8** та 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин **2.9** відповідно (схема 2.1.1.).

Схема 2.1.1.



Склад та будову синтезованих 3-арил-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **2.5-2.9** було доведено комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема методами ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також даними елементного аналізу. Так, спектри ЯМР ^1H тіазоло[3,2-*a*]піримідинів **2.4-2.9** характеризується мультиплетами трьох CH_2 -груп в області 1.64-1.97, 3.31-3.46 та 3.58-3.85 м.ч., а також сигналами протонів ароматичного ядра в області 6.69-7.50 та 7.32-7.66 м.ч. Надійним підтвердженням аелювання тіазольного циклу є наявність у ЯМР ^1H спектрах синглета протона в положенні 2 тіазольного циклу при 6.08-6.68 м.ч. У спектрах ЯМР ^{13}C відповідний атом С-2 прописується в області 96.1-102.1 м.ч.

Рис. 2.1. Спектри ^1H ЯМР 3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідину 2.5.

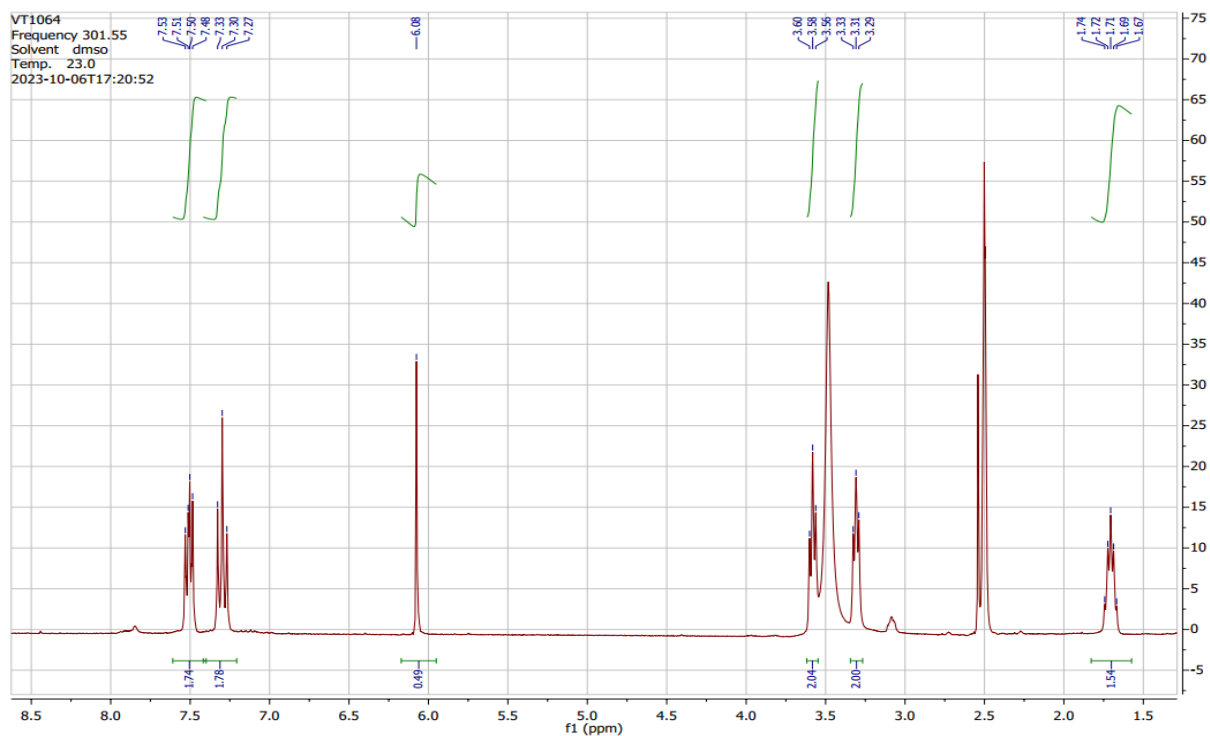


Рис. 2.2. Спектри ^{13}C ЯМР 3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідину 2.5.

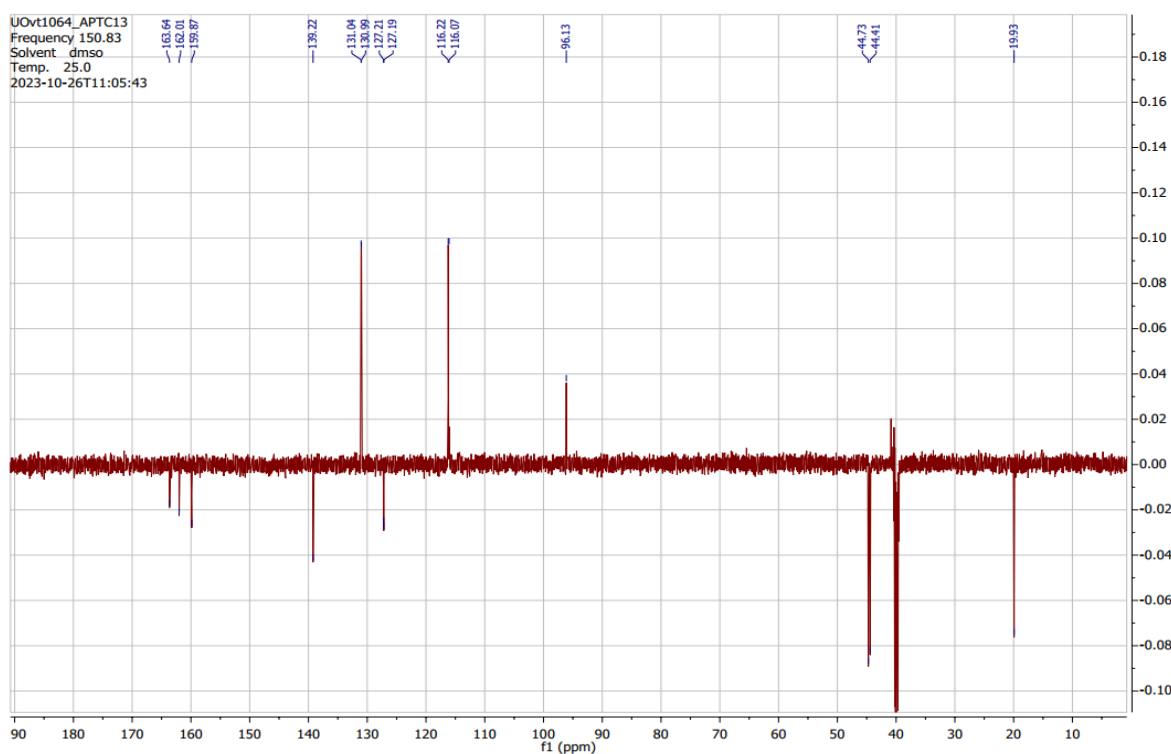


Рис. 2.3. Спектри ^1H ЯМР 3-(4-бромофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідину 2.6.

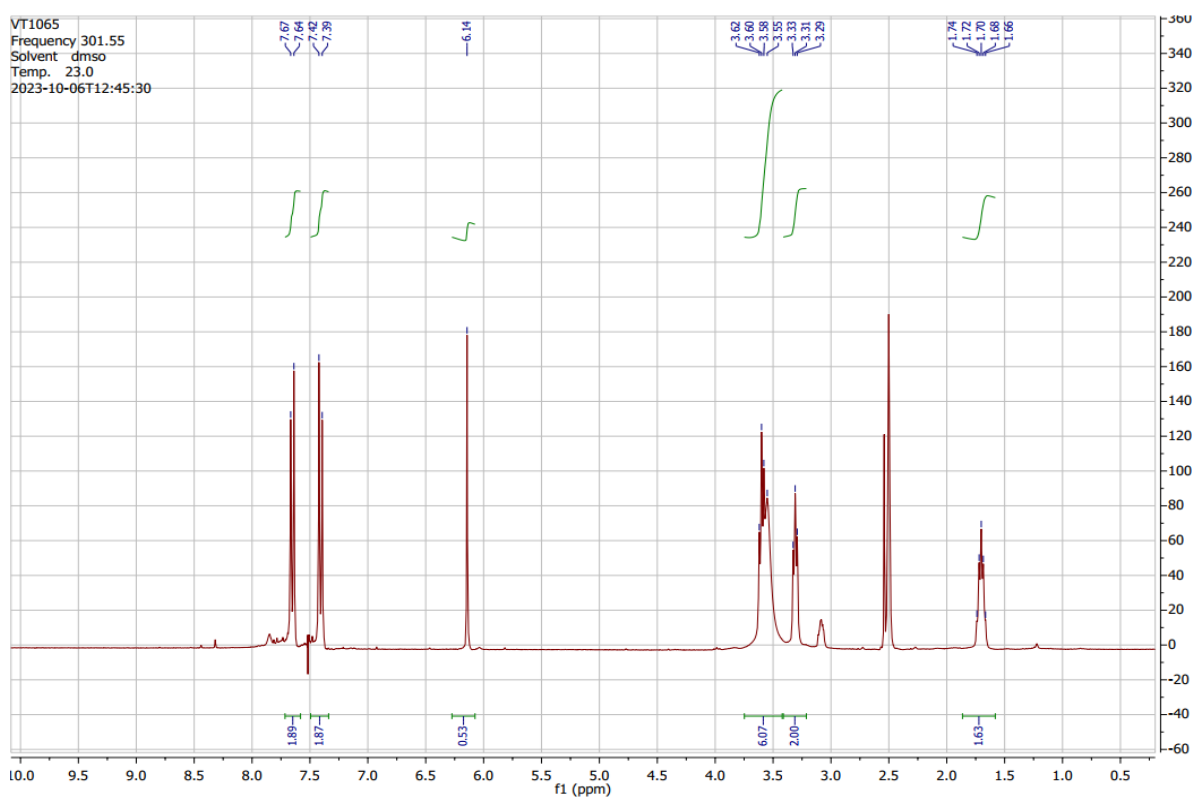


Рис. 2.4. Спектри ^{13}C ЯМР 3-(4-бромофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідину 2.6.

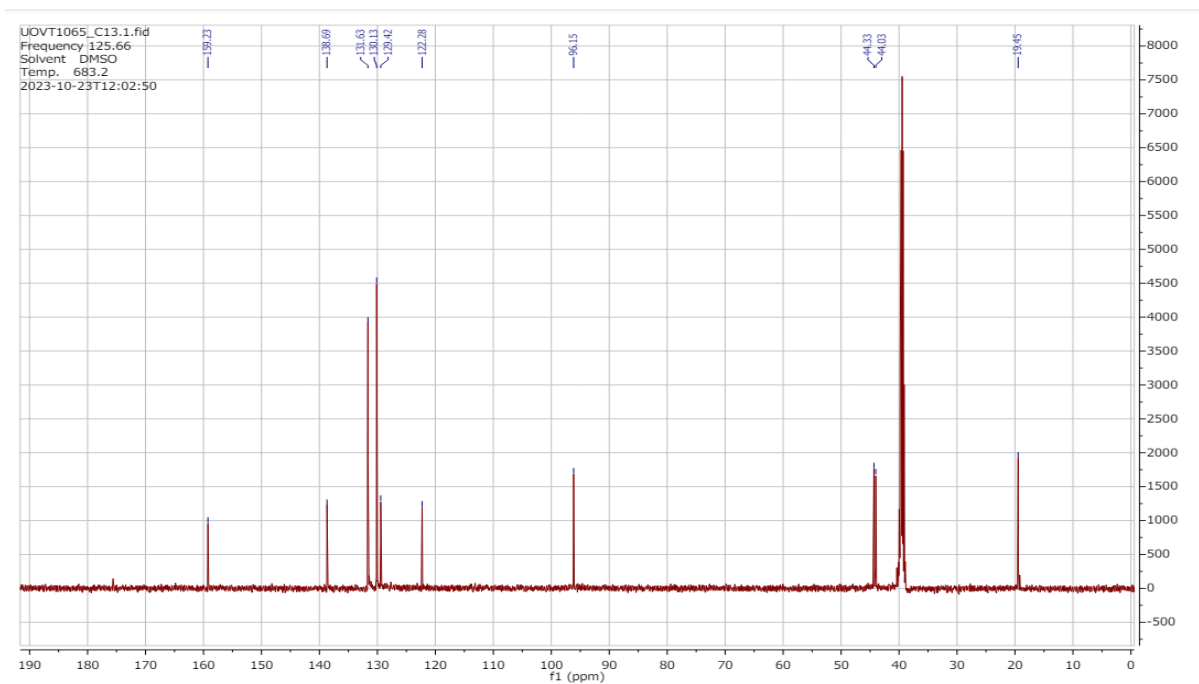


Рис. 2.5. Спектри ^1H ЯМР 3-(2-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідину 2.7.

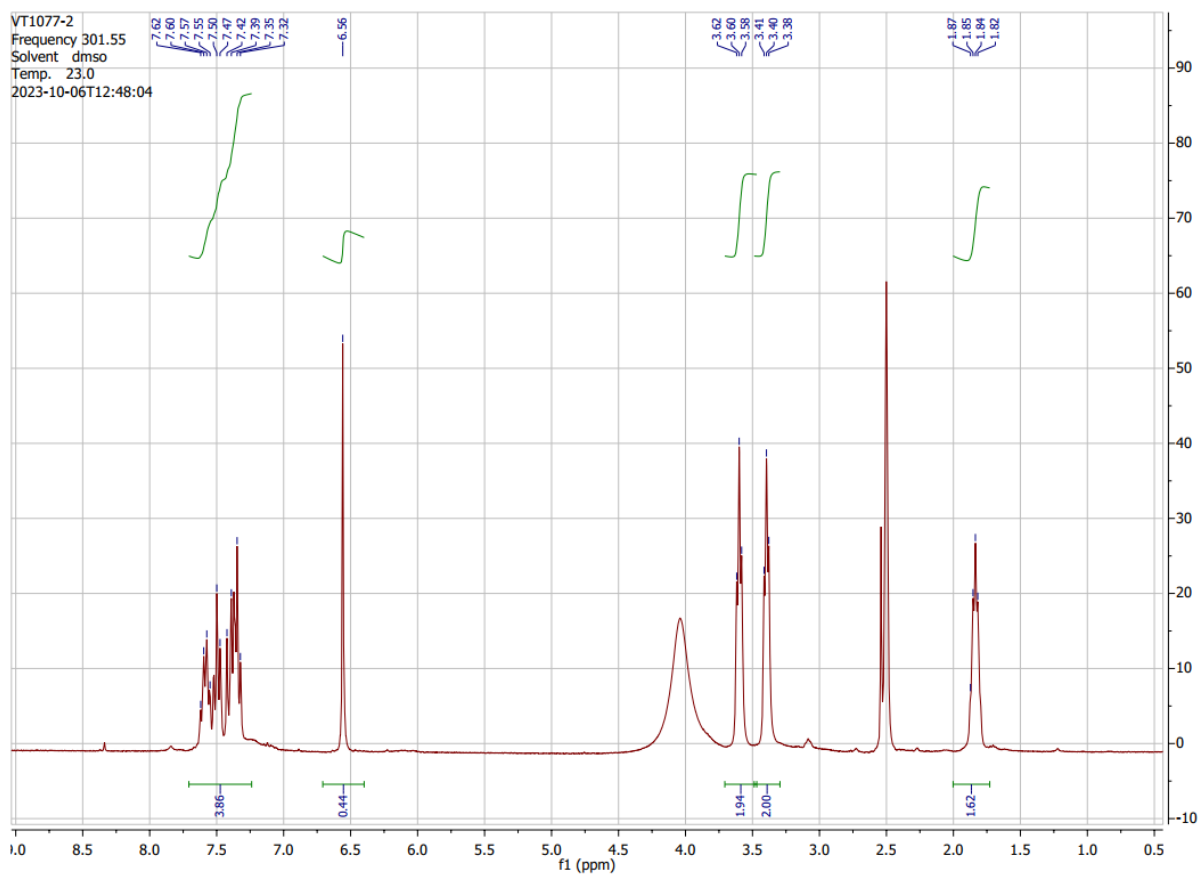


Рис. 2.6. Спектри ^{13}C ЯМР 3-(2-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідину 2.7.

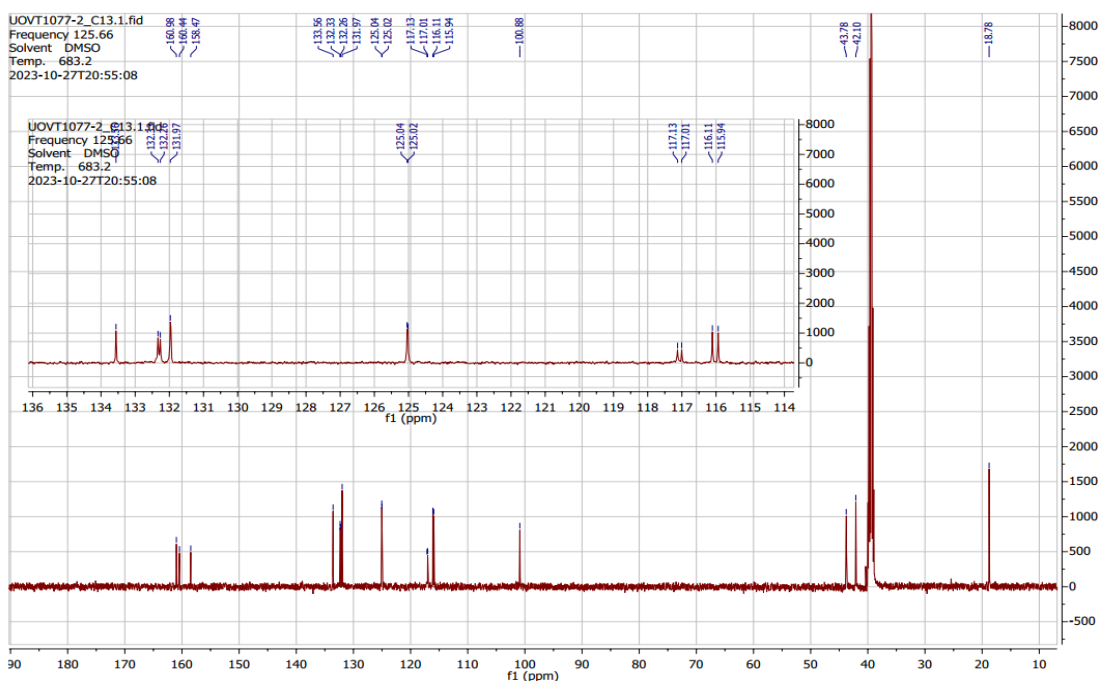


Рис. 2.7. Спектри ^1H ЯМР 3-(4-хлорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідину **2.8**.

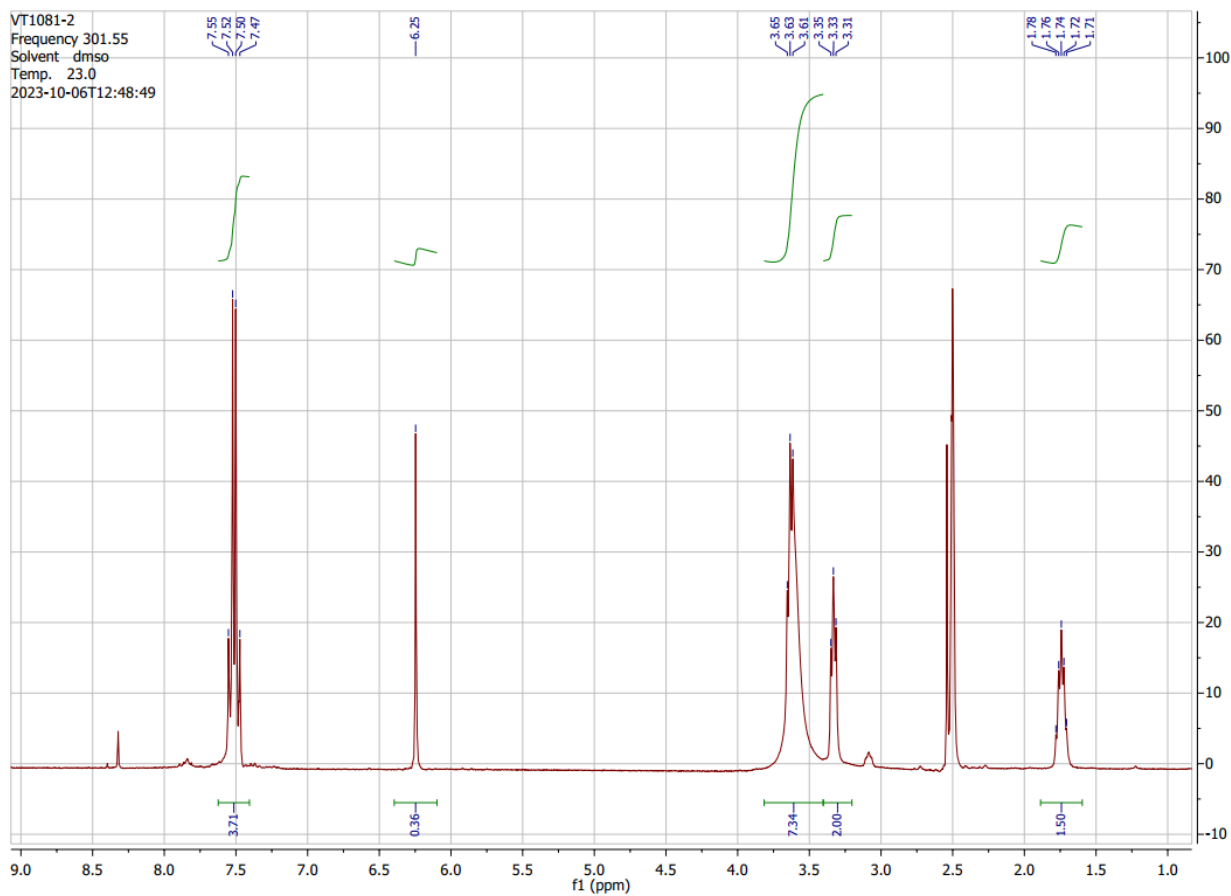


Рис. 2.8. Спектри ^{13}C ЯМР 3-(4-хлорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідину **2.8**.

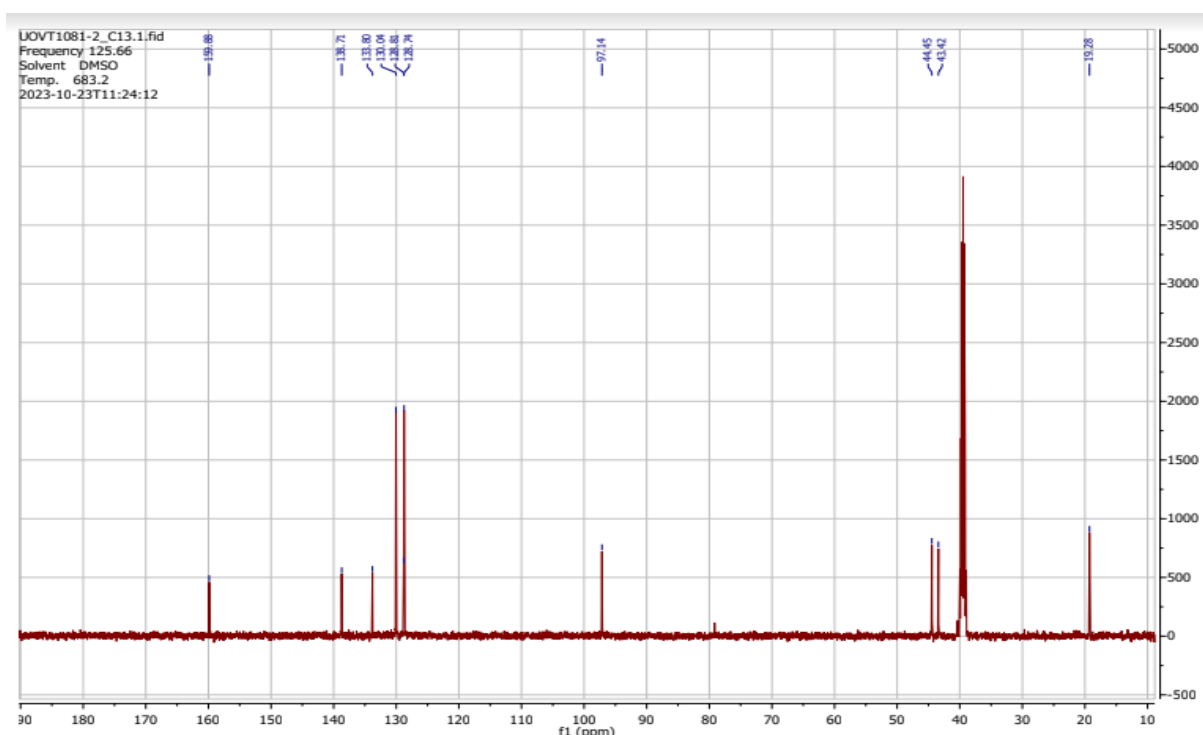


Рис. 2.9. Спектри ^1H ЯМР 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідину **2.9**.

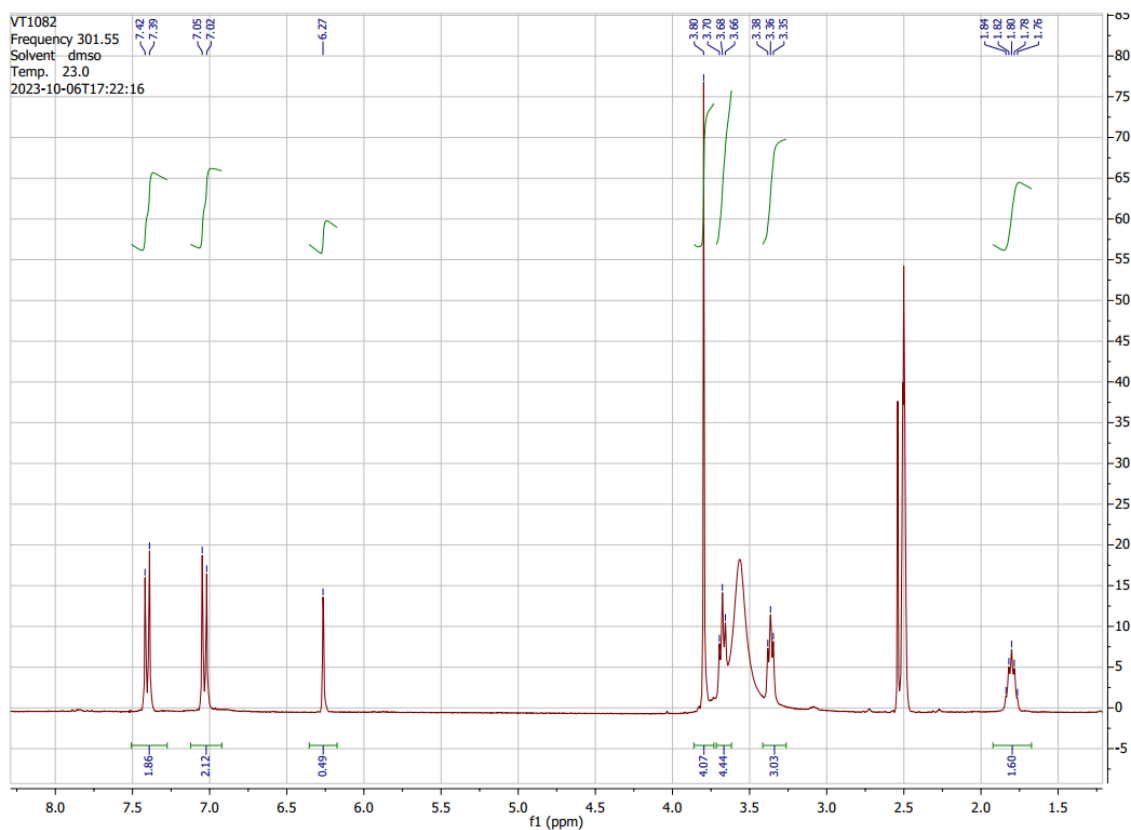
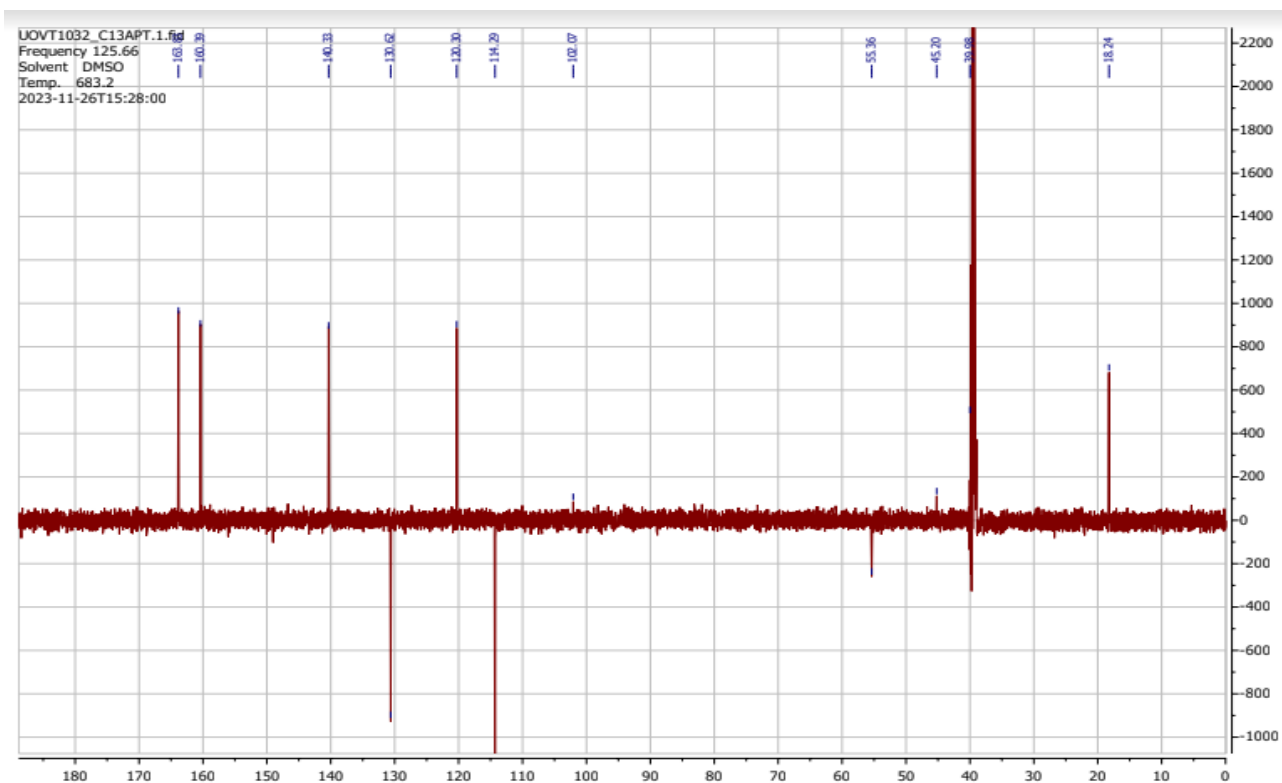


Рис. 2.10. Спектри ^{13}C ЯМР 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідину **2.9**.



2.2. Дослідження антиоксидантної активності фенілзаміщених 6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідинів

Аналіз літературних джерел, що стосуються біологічної активності різного роду похідних тіазоло[3,2-a]піримідинових систем вказує на перспективність використання в ролі об'єктів дослідження саме гідрованих піримідинових структур, які анельовані тіазольними циклами. Очікувалось, що такого роду хімічне поєднання може позитивно впливати на наявність різноманітної біологічної дії нових гібридних сполук. Вагомою підставою для такого припущення був той факт, що похідні амінотіазоло[3,2-a]піримідинів зарекомендували себе як потенційні позитивні інотропні, протизапальні та антигіпертензивні засоби як *in vitro*, так і *in vivo*. [20, 22]. Таким чином, дослідження вперше синтезованих 3-арил-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідинів **2.4-2.9** на антиоксидантну активність є логічно доцільним.

Шість конденсованих сполук **2.4-2.9** були оцінені на їх здатність інгібувати радикали DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрилгідазил) [26].

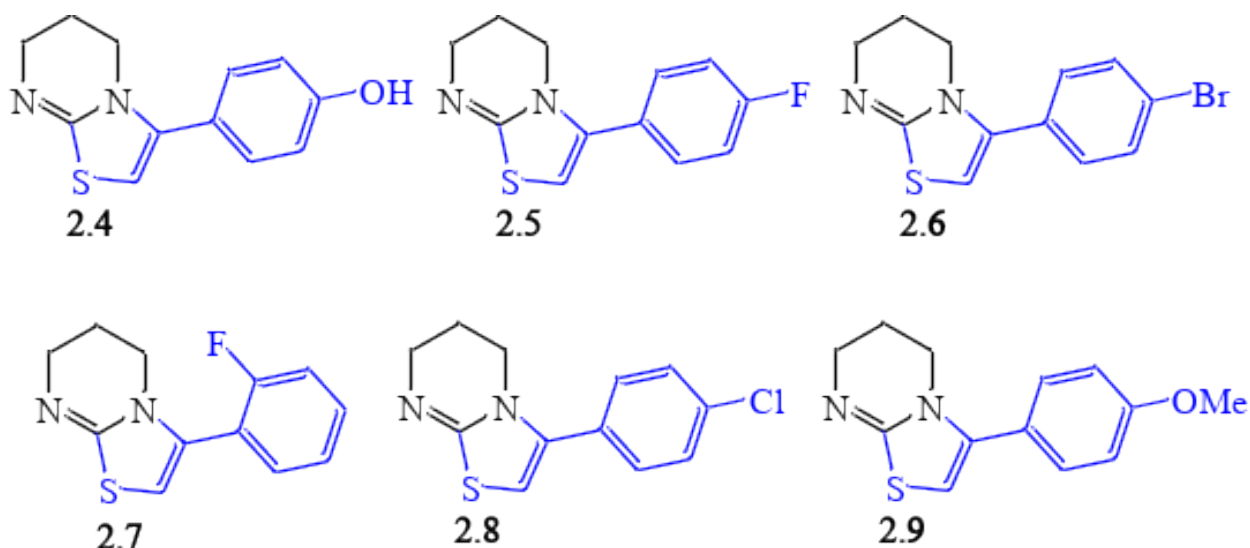


Рис. 2.11. Сполуки 3-арил-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-a]піримідини **2.4-2.9**, які досліджувалися на антиоксидантну активність

Проведені нами експериментальні дослідження включали оцінку активності поглинання радикалів DPPH похідними **2.4-2.9**. (метанольний розчин, вимірювання після 60 хв) при концентрації 5 mM. Такий підхід дозволяє швидко знаходити потенційні сполуки-хіти з економією часу та кількостей речовин. Аскорбінову кислоту використовували як стандартну у дослідженнях. Результати скринінгу активності поглинання радикалів при концентрації 5 mM сполук **2.4-2.9** представлені на рис. 2.12.

В результаті проведених досліджень встановлено, що новосинтезовані 3-арил-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідини **2.4-2.9** продемонстрували досить високий рівень інгібування радикалів DPPH у діапазоні від 57.7 до 88.2%. Найкращий антиоксидантний ефект на рівні 88.2% проявила сполука – 3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин **2.5**.

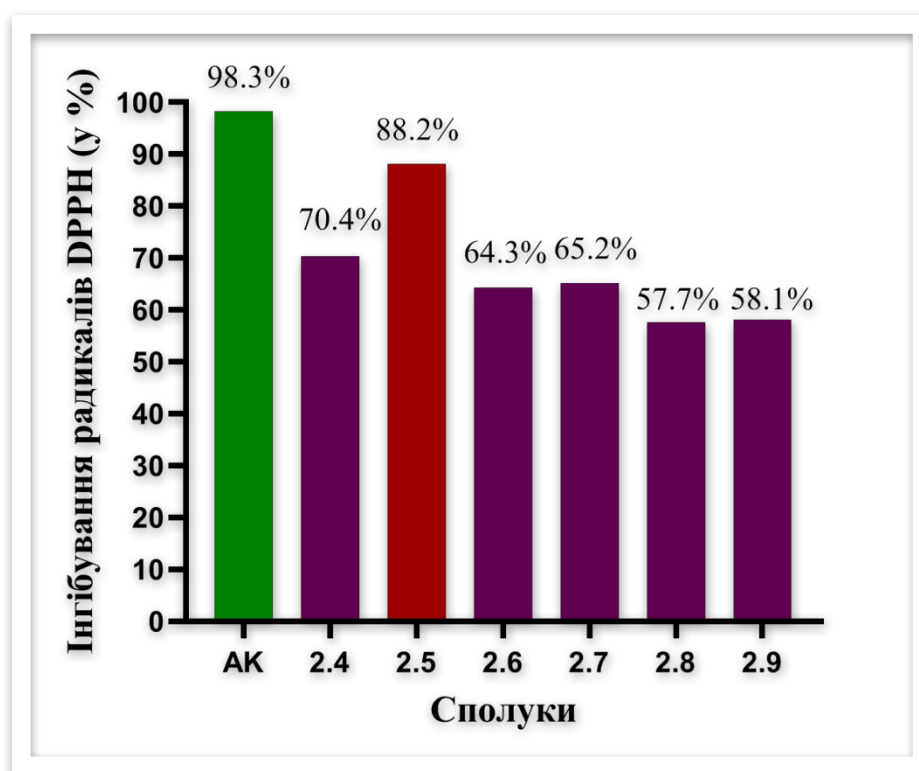


Рис. 2.12. Інгібування радикалів DPPH сполуками **2.4-2.9** при концентрації 5 mM. Аскорбінова кислота (AK) була використана як контроль (зелений колір). Найвища інгібуюча дія була продемонстрована сполукою **2.5** (червоний колір).

У контексті зв'язку структура-активність (SAR) слід зазначити, що 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин **2.9**, який містить *p*-метоксифенільний замісник у тіазолопіримідиновому циклі відзначається найнижчою активністю (58,1%) порівняно з іншими тіазоло[2,1-*b*]піримідиновими аналогами (рис.2.12). Серед сполук **2.5-2.8**, в структурі яких є галогенофенільні замісники, найкращу антиоксидантну активність на рівні 88,2% проявляє флуорофеніл заміщений 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*]піримідин **2.5**, в якого флуор знаходиться в *para*-положенні бензенового циклу. Натомість для ізомерної сполуки **2.7**, в якій флуор має *ortho*-положення, показник інгібуючих дії понижується і становить 64,3%. Досить несподіваним виявився відносно нижчий показник поглинання радикалів для 4-(6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)фенолу **2.4** на рівні 70.4%, який містить фенольний фрагмент, що зазвичай відзначається вираженою антиоксидантною дією [27].

Отже, сполука-хіт **2.5**, яка продемонструвала найкращий показник інгібування радикалів – 88,2% представляє інтерес для поглиблених фармакологічних досліджень з метою дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6x15 мм, 1,8мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на приладі Сиволобова і не відкоректовані.

Загальна методика одержання 3-арил-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин 2.4-2.9.

До суспензії 0.3 г (2.6 ммоль) тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **2.1** у 10 мл EtOH додавали 2.6 ммоль відповідного фенацилброміду **2.2**. Реакційну суміш кип'ятили 10 год, розчинник випарювали, твердий залишок гідробромідів **2.3** розчиняли у 30 мл ацетону, нейтралізували водним розчином NaHCO_3 та екстрагували CHCl_3 (3 × 10 мл). Об'єднані екстракти сушили Na_2SO_4 , упарювали, а залишок перекристалізовували з етил ацетату.

4-(6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)фенол 2.4.

Вихід: 67 %, т. топл. більше ніж 473 °С. Кристалізують з етилацетату. ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч (*J*, Гц): 1.94-1.97 м (2H, CH_2), 3.43-3.46 м (2H, NCH_2), 3.82-3.85 м (2H, NCH_2), 6.68 с (1H, SCH), 6.89 т (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 7.32 т (2H, $^3J = 6.0$, Ar), протон OH-групи обмінюється з молекулами води дейтеророзчинника. ЯМР ^{13}C NMR спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч: 18.4 (C^6), 40.0 (C^5), 45.1 (C^7), 100.8 (C^2), 115.6, 118.8, 130.5 (Ar), 140.7 (C^3), 158.9 (Ar), 163.4 (C^{8a}).

Мас-спектр, m/z . 233 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 62.29; Н 5.18; N 12.17. C₁₂H₁₁N₂OS. Вирахувано, %: С 62.04; Н 5.21; N 12.06.

3-(4-Флуорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин 2.5.

Вихід: 52 %, т.топл. 428-430 °С. Кристалізують з етилацетату. ЯМР¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч (*J*, Гц): 1.67-1.74 м (2H, CH₂), 3.31т (2H, ³*J* = 6.0, NCH₂), 3.58 т (2H, ³*J* = 6.0, NCH₂), 6.08 с (1H, SCH), 7.27-7.42 м (2H, Ar), 7.48-7.53 м (2H, Ar). ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч (*J*, Hz): 19.9 (C⁶), 44.4 (C⁵), 44.7 (C⁷), 96.1 (C²), 116.1 (d, ²*J*_{CF} = 22.5), 127.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.0), 131.0 (d, ³*J*_{CF} = 7.5), 139.2 (C³), 159.9 (C^{8a}), 161.8 (d, ¹*J*_{CF} = 94.5). Мас-спектр, m/z . 235 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 61.76; Н 4.75; N 11.85. C₁₂H₁₁FN₂S. Вирахувано, %: С 61.52; Н 4.73; N 11.96.

3-(4-Бромофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин 2.6.

Вихід: 61 %, т.топл. 389-391 °С. Кристалізують з етилацетату. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч (*J*, Гц): 1.66-1.74 м (2H, CH₂), 3.31 т (2H, ³*J* = 6.0, NCH₂), 3.60 т (2H, ³*J* = 6.0, NCH₂), 6.14 с (1H, SCH), 7.41 д (2H, ³*J* = 9.0, Ar), 7.66 д (2H, ³*J* = 9.0, Ar). ЯМР ¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч: 19.5 (C⁶), 44.0 (C⁵), 44.3 (C⁷), 96.2 (C²), 122.3, 129.4, 130.1, 131.6 (Ar), 138.7 (C³), 159.2 (C^{8a}). Мас-спектр, m/z . 295 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 49.01; Н 3.72; N 9.61. C₁₂H₁₁BrN₂S. Вирахувано, %: С 48.82; Н 3.76; N 9.49.

3-(2-Флуорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин 2.7.

Вихід: 57 %, т. топл. 453-455 °С. Кристалізують з етилацетату. ЯМР ¹H спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч. (*J*, Гц): 1.82-1.87 м (2H, CH₂), 3.40 т (2H, ³*J* = 6.0, NCH₂), 3.60 т (2H, ³*J* = 6.0, NCH₂), 6.56 с (1H, SCH), 7.32-7.42 м (2H, Ar), 7.47-7.50 м (1H, Ar), 7.55-7.62 м (1H, Ar). ЯМР¹³C спектр, DMSO-*d*₆, δ, м.ч (*J*, Hz): 18.8 (C⁶), 42.1 (C⁵), 43.8 (C⁷), 100.9 (C²), 116.0 (d, ²*J*_{CF} = 21.3), 117.1 (d, ⁴*J*_{CF} = 15.0), 125.0 (d, ⁵*J*_{CF} = 2.5), 132.0 (Ar), 132.3 (d, ³*J*_{CF} = 16.3), 133.6, (C³), 158.5 (C^{8a}), 160.7 (d, ¹*J*_{CF} = 67.5). Мас-спектр, m/z . 235 [M+H]⁺. Знайдено, %: С 61.74; Н 4.70; N 11.89. C₁₂H₁₁FN₂S. Вирахувано, %: С 61.52; Н 4.73; N 11.96.

3-(4-Хлорофеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин 2.8.

Вихід: 59 %, т. топл. 398-400 °С. Кристалізують з етилацетату. ЯМЯР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч (J , Гц): 1.71-1.78 м (2H, CH_2), 3.33 т (2H, $^3J=6.0$, NCH_2), 3.63м (2H, $^3J=6.0$, NCH_2), 6.25 с (1H, SCH), 7.49 д (2H, $^3J=9.0$, Ar), 7.54 д (2H, $^3J=9.0$, Ar). ЯМЯР ^{13}C спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч: 19.3 (C^6), 43.4 (C^5), 44.5 (C^7), 97.1 (C^2), 128.7, 128.8, 130.0, 133.8 (Ar), 138.7 (C^3), 159.9 (C^{8a}). Мас-спектр, m/z . 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 67.29; Н 4.46; N 11.35. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 57.48; Н 4.42; N 11.17.

3-(4-Метоксифеніл)-6,7-дигідро-5H-[1,3]тіазоло[3,2-а]піримідин 2.9.

Вихід: 51 %, т. топл. 431-433 °С. Кристалізують з етилацетату. ЯМЯР ^1H сектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (J , Гц): 1.76-1.84 м (2H, CH_2), 3.36 т (2H, $^3J=6.0$, NCH_2), 3.68 м (2H, $^3J=6.0$, NCH_2), 3.80 с (3H, OMe), 6.27 с (1H, SCH), 7.04 д (2H, $^3J=9.0$, Ar), 7.41 д (2H, $^3J=9.0$, Ar). ЯМЯР ^{13}C спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч: 18.3 (C^6), 40.0 (C^5), 45.2 (C^7), 55.4 (OMe), 102.1 (C^2), 114.3, 120.3, 130.6 (Ar), 140.3 (C^3), 160.4 (Ar), 163.9 (C^{8a}). Мас-спектр, m/z . 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 63.58; Н 5.68; N 11.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: С 63.39; Н 5.73; N 11.37.

Методика визначення антиоксидантної активності сполук 2.4-2.9.

Для визначення антиоксидантних властивостей проводили аналіз інгібування радикалів DPPH відповідно до протоколу, описаного в [27]. Маткові розчини сполук готували в тріс-НСІ метанольному буфері (рН = 7,40). Потім 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл метанолу) додавали до зразка та холостого зразка. Залишали зразки при кімнатній температурі на 60 хвилин (час від часу перемішували). Значення поглинання визначали при 517 нм за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок аналізували в трьох повторах. Відсоток інгібування розраховували в порівнянні з холостим зразком:

$$\text{I}\% = (\text{A}_{\text{blank}} - (\text{A}_{\text{sample} + \text{DPPH}} - \text{A}_{\text{sample}})) / \text{A}_{\text{blank}} \times 100\%,$$

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

Усі значення були виражені як середні значення \pm SEM (стандартна помилка середнього), а дані були проаналізовані шляхом застосування дисперсійного аналізу (ANOVA) з наступним t-критерієм Стьюдента. Результати вважалися статистично значущими, якщо $P < 0,05$.

ВИСНОВКИ

1. В результаті виконання кваліфікаційної роботи було опрацьовано 27 літературних джерела, в яких проаналізовано інформацію про методи синтезу гідрованих похідних піримідину анельованих тіазольним циклом та їх біологічну активність.

2. Взаємодією тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону із різного типу фенацилбромідами вдалося отримати продукти конденсації – 4-(6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин-3-іл)фенол, 3-(галогенофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідини та 3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин.

3. Перебіг реакцій контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії. Виділення та очистку вперше синтезованих речовин здійснювали методом перекристалізації.

4. Склад та будову синтезованих 3-арил-6,7-дигідро-5*H*-тіазоло[3,2-*a*]піримідинів було доведено комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема методами ЯМР ¹H та ¹³C спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також даними елементного аналізу.

5. Дослідження вперше синтезованих сполук на біологічну активність показали, що гідрокси, метокси та галогенозаміщені феніл-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідини проявляють достатньо високу антиоксидантну дію.

6. Показано, що найвищий антиоксидантний ефект проявила сполука – 3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідин з показником інгібування радикалів на рівні 88.2%.

7. Встановлено, що будова арильних замісників у тіазольному циклі має визначальний вплив на антиоксидантну активність конденсованих сполук, зокрема наявність *пара*-флуорофенільного замісника сприяє її значному зростанню.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. Jeanneau-Nicolle, E.; Benoit-Guyod, M.; Namil, A.; Leclerc, G. New thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives, synthesis and structure-activity relationships, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1992**,27, 2, 115-120.
3. Devineni, S.R.; Madduri, T.R.; Chamarthi, N.R.; *et al.* 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 .
4. Danel, K.; Pedersen, E.B.; Nielsen, C. Synthesis and anti-HIV-1 activity of novel 2,3-dihydro-7H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-7-ones. *J Med Chem.* **1998**, 15,41(2):191-8.
5. Chetan, M.; Bhalgat, B.; Ramesh. Synthesis, antimicrobial screening and structure–activity relationship of novel pyrimidines and their thioethers, *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, **2014**, 52, 2 , 259-267.
6. Vergush, A.; Pivazyan.; Emma, A.; Ghazaryan.; Roza, S.; Shainova.; Rafael, A.; Tamazyan.; Armen, G.; Ayvazyan.; Aleksandr, P.; Yengoyan. “Synthesis and Growth Stimulant Properties of 2-Acetyl-3,7-dimethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one Derivatives”, *Journal of Chemistry*, **2017**,8.
7. Salwa, F.; Mohamed.; Eman, M.; Flefel.; Abd. El-Galil, E.; Amr. Dina, N.; Abd. El-Shafy. Anti-HSV-1 activity and mechanism of action of some new synthesized substituted pyrimidine, thiopyrimidine and thiazolopyrimidine derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 4, 1494-1501,
8. Batool, I.; Saeed, A.; Qureshi, I.Z.; *et al.* Synthesis, molecular docking and biological evaluation of new thiazolopyrimidine carboxylates as potential

- antidiabetic and antibacterial agents. *Res Chem Intermed* (2015), 42, 1139–1163
9. Bing, Zhao.; Li-Li, Jiang.; Zhuo, Liu.; Qi-Gang, Dengro; Li-Yan, Wang.; Bo, Song.; and Yan, Gao. A Microwave assisted synthesis of highly substituted 7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate derivatives via one-pot reaction of aminothiazole, aldehyde and ethyl acetoacetate, *heterocycles* **2013**, 87,10.
 10. Adib.; Mehdi & Nosrati.; Meisam & Mahdavi.; Mohammad & Zhu.; Long-Guan & Mirzaei.; Peiman. (2007). A Novel, One-Pot, Three-Component Synthesis of 5H-[1,3]Thiazolo[3,2-a]pyrimidine Derivatives. *Synlett*. **2007**, 2703-2706.
 11. Pappa, A.; Franco, R.; Schoneveld, O.; Galanis, A.; Sandaltzopoulos, R.; Panayiotidis, MI. Sulfur-containing compounds in protecting against oxidant-mediated lung diseases. *Curr Med Chem*, **2007**; 14(24):2590-6.
 12. Mukwevho, E.; Ferreira, Z.; Ayeleso. A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative environments. *Molecules*, **2014**, 19(12):19376-89.
 13. Gaucher, C.; Boudier. A.; Bonetti, J.; Clarot, I.; Leroy, P.; Parent, M. Glutathione. Antioxidant Properties Dedicated to Nanotechnologies. *Antioxidants (Basel)*. **2018**, 7(5):62.
 14. Sahiba, N.; Sethiya, A.; Soni. J; Agarwal, DK.; Agarwal, S.; Saturated. Five-Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. *Top Curr Chem (Cham)*, **2020**, 378(2):34.
 15. Farouk, EM.; Mohamed, AB.; Fawzi, FM. An Overview on Synthetic 2-Aminothiazole-Based Compounds Associated with Four Biological Activities. *Molecules*, **2021**, 26(5):1449.
 16. Hassan, G.S. Synthesis and antitumor activity of certain new thiazolo[2,3-b]quinazoline and thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogs. *Mea. Chem. Res.* **2014**, 23, 388-401.

17. Nagarapu, L.; Vanaparathi, 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Danel, K.; Pedersen, E.B.; Nielsen, C. Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of Novel 2,3-Dihydro-7*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-7-ones. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 191-198.
22. Tozkoparan, B.; Ertan, M.; Kelicen, P.; Demirdamar, R. Synthesis and anti-inflammatory activities of some thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives. *II Farmaco* **1999**, *54*, 588-593.
23. Leeson, P.; Springthorpe, B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2007**, *6*, 881-890.
24. 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.
25. 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.
26. Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J.; Gaukel, E.; Wring, S.A.; Launay, D.; Braillard, S.; Chatelain, E.; Mowbray, C.E.,

- Denny, W.A. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*]-[1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2018**, *28*, 2, 207-213.
- 27.Foti, M.C. Antioxidant properties of phenols. *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 1673-1685.