



Синтез деяких нових N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів як потенційних біологічно активних речовин

Т. І. Чабан^{1,B,C,D,E}, В. В. Огурцов^{1,C,F}, В. С. Матійчук^{2,A,B,F}, О. В. Гончаренко^{1,B,C}, І. Г. Чабан^{1,A,B,F}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Конденсовані біциклічні системи з тiazолідиновим ядром, які анельовані до піридинового циклу, посідають чільне місце в медичній хімії через широкий спектр фармакологічної активності. Виходячи з цього, актуальним є синтез нових N³ заміщених тiazоло[4,5-*b*]піридинів із перспективою вивчення біологічної активності отриманих сполук.

Мета роботи – розширення синтетичного потенціалу тiazоло[4,5-*b*]піридинів, дослідження їхньої реакційної здатності та синтез нових N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

Матеріали та методи. Методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР ¹H-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати. Для отримання нових тiazоло[4,5-*b*]піридинів здійснили трансформацію базового гетероциклу за положенням N³. Встановили, що поєднання реакції ціанетилювання та кислотного гідролізу є ефективною методикою синтезу важкодоступної 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти. Отримання цієї кислоти дало змогу одержати групу амідів як перспективних біологічно активних сполук. Структура всіх синтезованих сполук підтверджена методом ЯМР ¹H спектроскопії та даними елементного аналізу.

Висновки. У результаті структурної модифікації 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону за положенням N³ синтезовано серію нових тiazоло[4,5-*b*]піридинів. Здійснюється фармакологічний скринінг отриманих тiazоло[4,5-*b*]піридинів. Продовжується дослідження реакційної здатності, а також хімічних перетворень із перспективою вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

Синтез некоторых новых N³ замещенных 5-гидрокси-7-метил-3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов как потенциальных биологически активных веществ

Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, В. С. Матийчук, О. В. Гончаренко, И. Г. Чабан

Конденсированные бициклические системы с тiazолидиновым ядром, которые анелированы к пиридиноому циклу, занимают ведущее место в медицинской химии из-за их широкого спектра фармакологической активности. Исходя из этого, актуальным является синтез новых N³ замещенных тiazоло[4,5-*b*]пиридинов с перспективой изучения биологической активности полученных соединений.

Цель работы – расширение синтетического потенциала тiazоло[4,5-*b*]пиридинов, исследование их реакционной способности и синтез новых N³ замещенных 5-гидрокси-7-метил-3H-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-онов.

Материалы и методы. Методики органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических соединений (ЯМР ¹H-спектроскопия, элементный анализ).

Результаты. Для получения новых тiazоло[4,5-*b*]пиридинов осуществлена трансформация базового гетероцикла по положению N³. Установлено, что сочетание реакции цианетилювания и кислотного гидролиза – эффективная методика синтеза труднодоступной 3-(5-гидрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти. Получение соответствующей кислоты позволило получить группу амидов как перспективных биологически активных соединений. Структура всех синтезированных соединений подтверждена методом ЯМР ¹H спектроскопии и данными элементного анализа.

Выводы. В результате структурной модификации 5-гидрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-она по положению N³ синтезирована серия новых тiazоло[4,5-*b*]піридинов. Проводится фармакологический скрининг полученных тiazоло[4,5-*b*]піридинов.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170974>

УДК: 615.012.1:547.789.1
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170974

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 129–134

Ключові слова: тiazоло[4,5-*b*]піридини, ціанетилювання, гідроліз, ацилювання.

*E-mail: chabantaras@ukr.net

Надійшла до редакції: 20.03.2019 // Після доопрацювання: 12.04.2019 // Прийнято до друку: 22.04.2019

Продолжаются исследования реакционной способности, а также химических превращений с перспективой изучения биологической активности синтезированных соединений.

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

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 129–134

Synthesis of some new N³ substituted 5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-ones as potential biologically active compounds

T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, V. S. Matiichuk, O. V. Honcharenko, I. H. Chaban

Condensed bicyclic systems with thiazolidine core being annulated to pyridine one occupy prominent place in medicinal chemistry because of their broad spectrum of pharmacological activities. So, the synthesis of new N³ substituted thiazolo[4,5-*b*]pyridines is relevant with prospect of studying biological activity of the obtained substances.

Aim. Expanding the synthetic potential of thiazolo[4,5-*b*]pyridines, the study of reactivity and synthesis of new N³ substituted 5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-one derivatives.

Materials and methods. Methods of organic synthesis; Physical and physical-chemical methods of analysis of organic compounds (¹H NMR spectroscopy, elemental analysis).

Results. Changes were made in the main heterocycle at position N³ in order to obtain new thiazolo[4,5-*b*]pyridines. It turned out that the combination of the reaction of cyanethylation and acid hydrolysis is an effective method of the synthesis of inaccessible 3-(5-hydroxy-7-methyl-2-oxo-thiazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-propionic acid. It helped to obtain a group of amides of this heterocyclic acid as perspective biologically active compounds. The structure of all synthesized compounds was confirmed by the ¹H NMR spectroscopy and the data of elemental analysis.

Conclusions. As a result of the structural modification of 5-hydroxy-7-methyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-one at position N³, a series of new thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones were synthesized. Pharmacological screening of the obtained thiazolo[4,5-*b*]pyridines was carried out. We continue to research different activities and chemical transformation of these substances with the prospect of studying biological activities.

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

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 129–134

Розвиток хімії гетероциклічних сполук значною мірою зумовлений практичною скерованістю досліджень. Достатньо відзначити, що серед найбільш відомих і широко вживаних лікарських препаратів понад 60 % належать до гетероциклічних сполук [1], тому роботи в цьому напрямі стрімко розвиваються та є актуальними. Зокрема, зростає інтерес до нітрогеновмісних конденсованих гетероциклічних систем, оскільки багато з них виявляють біологічну активність широкого спектра дії [2,3]. Похідні піридину становлять значну частину сучасного арсеналу лікарських засобів. З півтори тисячі регулярно вживаних лікарських препаратів понад 10 % припадає на частку сполук, що мають піридинове кільце [1]. Не менш цікавими залишаються і 4-тіазолідони [4]. Отже, безумовно, синтез тіазолідинів анельованих із піридиновим циклом, а саме тіазоло[4,5-*b*]піридинів є цікавим та актуальним напрямом. Спектр фармакологічної активності цього класу сполук доволі широкий. Серед них виявлені речовини, що мають антиоксидантну [5,6], антимікробну [7], проти-запальну [8], гепатопротекторну [9] та протигрибкову [10] активності, є агоністами Н3-гістамінових рецепторів [11], антагоністами метаболічних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [12], речовинами з високою інгібувальною активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [13] та низки інших ферментів [14].

Мета роботи

Розширення синтетичного потенціалу тіазоло[4,5-*b*]піридинів, дослідження їхньої реакційної здатності та

синтез нових N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

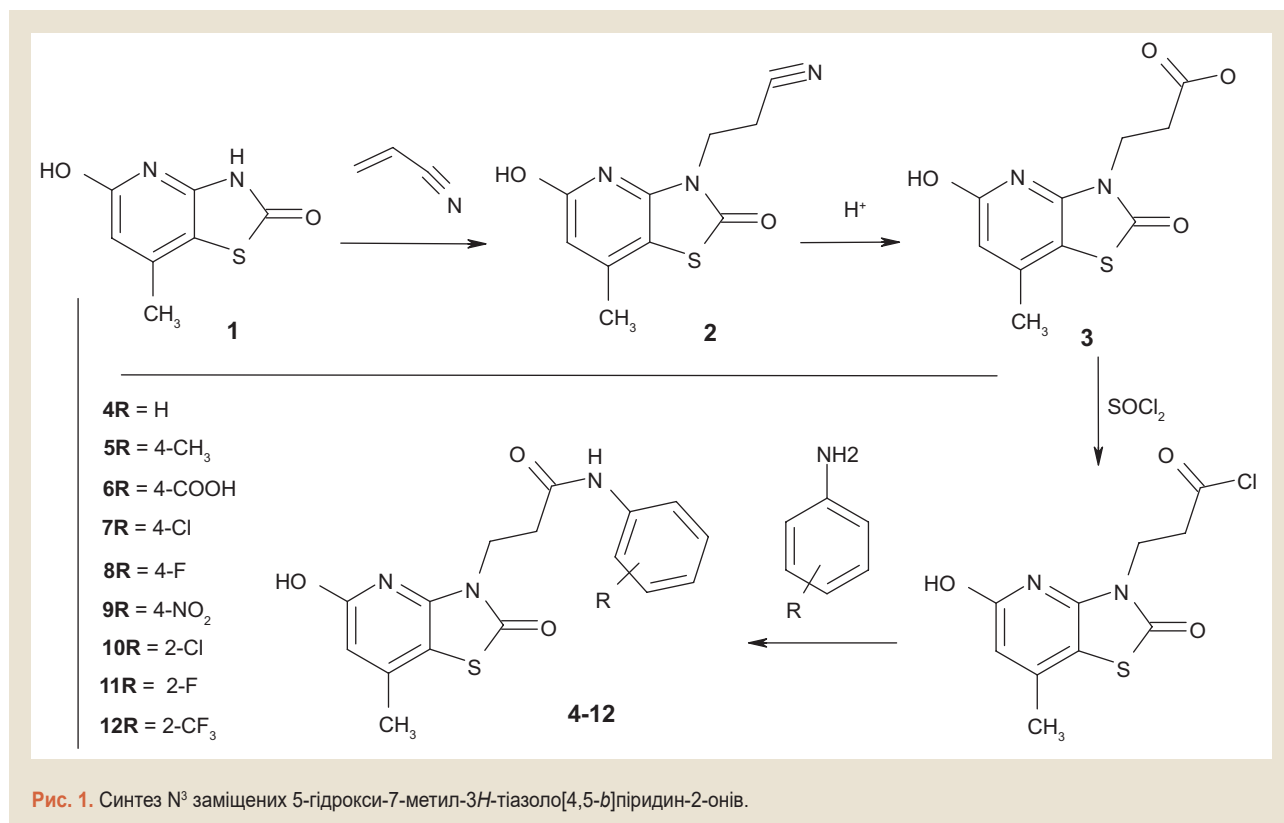
Матеріали і методи дослідження

Методики органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (ЯМР ¹H-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати

У наших попередніх дослідженнях запропоновано зручний підхід до синтезу 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів, який ґрунтувався на здатності 4-іміно-2-тіазолідинону завдяки своїм N,С-бінуклеофільним властивостям у середовищі метанолу за наявності натрію метилату вступати в реакцію [3+3]-циклоконденсації з діелектрофільними реагентами, зокрема ацетооцетовим ефіром, з утворенням 5-гідрокси-7-метил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**1**) [15].

Висока електрофільність положення N³ сполуки **1** дає змогу використовувати його функціоналізацію як доволі зручний метод отримання різноманітних 3-заміщених похідних для розширення ряду тіазоло[4,5-*b*]піридинів. Зокрема, NH-центр із рухливим атомом Гідрогену в положенні N³ сполуки **1** дає можливість для синтезу на її основі 3-заміщених похідних за реакцією цианетилювання. Однією з умов проведення цього перетворення є застосування основних каталізаторів. Використання суміші піридину з водою призводить до підвищення основності,

Рис. 1. Синтез N³ заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

що позитивно впливає на перебіг реакції. Оптимальними умовами для введення β-ціанетильного центру в положення N³ базового скарфолду є взаємодія еквімолярних кількостей 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону з акрилонітрилом у середовищі піридину та води у співвідношенні 5:1. Таке перетворення відбувається як спряжене нуклеофільне 1,4-приєднання. Перебіг реакції можливий і за положенням C⁵ базового скарфолду, але у спектрах ЯМР ¹H одержаної сполуки відсутній сигнал протона NH-центру, на відміну від сигналу ОН групи, який представлений синглетом у тій же ділянці, як і в 5-гідрокси-7-метил-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, що підтверджує перебіг реакції за положенням N³. Одержаний наведеною реакцією 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (**2**) піддали гідролізу, що призвело до отримання 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (**3**). Для трансформації за карбоксильною групою сполуки **3** одержали відповідний хлорангідрид, який належить до нестабільних високореакційноздатних реагентів, тому у наступних перетвореннях його використовували без виділення *in situ*, шляхом введення в реакції ацилювання ароматичних амінів. Це перетворення дало змогу отримати ряд відповідних пропіонамідів (**4–12**) (рис. 1). Це білі, сірі або кремові речовини, погано розчинні у воді й органічних розчинниках, розчинні у ДМФА і ДМСО.

Структура синтезованих сполук та їхній склад підтвержені даними елементного аналізу й методом ЯМР ¹H-спектроскопії. Метильна група піридинового циклу всіх синтезованих сполук представлена наяв-

ністю синглету в ділянці 2.25–2.36 м.ч. Спектри ЯМР ¹H сполуки **2** характеризується наявністю двох триплетів екзоциклічних метиленових груп при 3.04 м.ч. і 4.15 м.ч. і відсутністю NH групи в положенні N³, які підтверджують перебіг реакції ціанетилування. Отримання цільового 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (**3**) засвідчує сигнал карбоксильної групи, представлений наявністю синглету при 12.07 м.ч. NH-група амідного характеру, яка підтверджує одержання відповідних амідів, характеризується синглетом в області 9.96–10.18 м.ч. Також для цього класу сполук характерними будуть сигнал піридинового циклу при 6.38–6.54 м.ч. та ароматичні сигнали, що представлені наявністю системи дублетів і мультиплетів у ділянці 7.11–7.75 м.ч.

Експериментальна частина

ЯМР ¹H-спектри знято на спектрометрі «Varian Mercury VX-400» (США), робоча частота – 400 МГц, розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), внутрішній стандарт – тетраметилсілан (ТМС). Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube (ФРН). Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (±0,3 %).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил (**2**). До 0,01 моль сполуки **1** додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 годин у колбі зі зворотним холодильником. Кристалічний осад одержали осадженням за допомогою суміші петролейний ефір – вода (3:1). Після перекристалізації з етанолу – бі-

лий порошок, розчинний в етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, ацетатній кислоті. Вихід – 74 %, Ттопл. – 105 °С. Знайдено, %: N 17.77, S 13.69. $C_{10}H_9N_3O_2S$. Обчислено, %: N 17.86, S 13.63. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.27 с (3H, CH_3), 3.04 т (2H, $J = 6.5$ Гц, CH_2), 4.15 т (2H, $J = 6.5$ Гц, CH_2), 6.41 с (1H, Py), 11.09 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонова кислота (3). У круглодонну колбу вносять 0,01 моль сполуки **2**, 30 мл ацетатної кислоти і 15 мл хлоридної кислоти. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 год, осаджують водою. Відфільтрований через добу твердий осад обробляють толуеном. Перекристалізують з етанолу. Вихід – 66 %, Ттопл. – 111 °С. Знайдено, %: N 11.15, S 12.74. $C_{10}H_{10}N_2O_4S$. Обчислено, %: N 11.02, S 12.61. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.25с (3H, CH_3), 2.68т (2H, $J = 7.5$ Гц, CH_2), 4.10 т (2H, $J = 7.6$ Гц, CH_2), 6.38с (1H, Py), 11.05с (1H, OH), 12.07с (1H, COOH).

Загальна методика синтезу амідів 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (**4–12**). До 0,01 моль сполуки **3** в середовищі б/в діоксану додають 0,057 моль тіонілхлориду, суміш кип'яють 30 хв, осаджують петролейним ефіром. Одержаний хлорангідрид використовують для наступних перетворень без виділення *in situ*. У плоскодонній колбі розчиняють 0,01 моль хлорангідриду сполуки **3** у 10 мл б/в діоксану. До розчину додають 0,01 моль відповідного аміну та 0,01 моль триетиламіну в 10 мл діоксану. Витримують 10 хв у сушильній шафі при температурі 100 °С і виливають на воду. Відфільтрований осад перекристалізують з ацетатної кислоти.

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-фенілпропіонамід (4). Вихід – 48 %, Ттопл. – 214 °С. Знайдено, %: N 12.64, S 9.69. $C_{16}H_{15}N_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.76, S 9.73. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.28 с (3H, CH_3), 2.71 т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.13 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.42 с (1H, Py), 7.21–7.26 м (2H, C_6H_5), 7.40–7.48 м (3H, C_6H_5), 9.96 с (1H, NH), 11.09 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-*n*-толилпропіонамід (5). Вихід – 44 %, Ттопл. – 218 °С. Знайдено, %: N 12.37, S 9.45. $C_{17}H_{17}N_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.24, S 9.34. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.18 с (3H, $C_6H_4-CH_3$), 2.29 с (3H, CH_3), 2.80т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.13 т (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 6.49 с (1H, Py), 7.33–7.40 м (2H, C_6H_4), 7.60–7.67 м (2H, C_6H_4), 10.08 с (1H, NH), 11.14 с (1H, OH).

4[3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіоніламіно]-бензойна кислота (6). Вихід – 51 %, Ттопл. – 228 °С. Знайдено, %: N 11.44, S 8.52. $C_{17}H_{15}N_3O_5S$. Обчислено, %: N 11.25, S 8.59. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.86 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.19 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.44 с (1H, Py), 7.32–7.38 м (2H, C_6H_4), 7.52–7.59 м (2H, C_6H_4), 9.98с (1H, NH), 11.06 с (1H, OH), 13.25 с (1H, COOH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-хлоро-феніл)-пропіонамід (7). Вихід – 39 %, Ттопл. – 231 °С. Знайдено, %: N 11.59, S 8.84.

$C_{16}H_{11}ClN_3O_3S$. Обчислено, %: N 11.55, S 8.81. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.28с (3H, CH_3), 2.77т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.11т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.39с (1H, Py), 7.28–7.34м (2H, C_6H_4), 7.49–7.55 м (2H, C_6H_4), 10.01с (1H, NH), 11.11 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-фторо-феніл)-пропіонамід (8). Вихід – 42 %, Ттопл. – 219 °С. Знайдено, %: N 12.22, S 9.31. $C_{16}H_{14}FN_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.10, S 9.23. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.31с (3H, CH_3), 2.82 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.15т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.44с (1H, Py), 7.31–7.37 м (2H, C_6H_4), 7.52–7.59 м (2H, C_6H_4), 10.12с (1H, NH), 10.98с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(4-нітро-феніл)-пропіонамід (9). Вихід – 53 %, Ттопл. – 202 °С. Знайдено, %: N 15.11, S 9.22. $C_{16}H_{14}N_4O_5S$. Обчислено, %: N 14.97, S 9.56. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 2.85 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 4.24 т (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 6.54с (1H, Py), 7.35–7.41м (2H, C_6H_4), 7.56–7.62 м (2H, C_6H_4), 10.18 с (1H, NH), 11.14 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(2-хлор-феніл)-пропіонамід (10). Вихід – 46 %, Ттопл. – 222 °С. Знайдено, %: N 11.71, S 8.74. $C_{16}H_{14}ClN_3O_3S$. Обчислено, %: N 11.55, S 8.81. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.33 с (3H, CH_3), 2.82 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 4.18 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 6.51 с (1H, Py), 7.15 д (1H, $J = 7.0$ Гц, C_6H_4), 7.27 т (1H, $J = 8.0$ Гц, C_6H_4), 7.41 д (1H, $J = 7.8$ Гц, C_6H_4), 7.72–7.75 м (1H, C_6H_4), 10.13 с (1H, NH), 11.11 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(2-фтор-феніл)-пропіонамід (11). Вихід – 42 %, Ттопл. – 209 °С. Знайдено, %: N 12.01, S 9.16. $C_{16}H_{14}FN_3O_3S$. Обчислено, %: N 12.10, S 9.23. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.28 с (3H, CH_3), 2.76 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 4.14 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 6.45 с (1H, Py), 7.11 д (1H, $J = 7.1$ Гц, C_6H_4), 7.21 т (1H, $J = 7.9$ Гц, C_6H_4), 7.38 д (1H, $J = 7.9$ Гц, C_6H_4), 7.69–7.72 м (1H, C_6H_4), 10.06 с (1H, NH), 11.06 с (1H, OH).

3-(5-Гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-*N*-(2-трифлуорометил-феніл)-пропіонамід (12). Вихід – 55 %, Ттопл. – 239 °С. Знайдено, %: N 10.51, S 8.12. $C_{17}H_{14}F_3N_3O_3S$. Обчислено, %: N 10.57, S 8.07. Спектр ЯМР 1H : δ , м.ч.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.79 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 4.17 т (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 6.48 с (1H, Py), 7.13 д (1H, $J = 6.9$ Гц, C_6H_4), 7.24 т (1H, $J = 8.1$ Гц, C_6H_4), 7.37 д (1H, $J = 7.8$ Гц, C_6H_4), 7.70–7.73 м (1H, C_6H_4), 10.11 с (1H, NH), 11.08 с (1H, OH).

Висновки

1. Поєднання реакції ціанетилювання та кислотного гідролізу є ефективним методом синтезу важкодоступної 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти.

2. У результаті ацилювання ароматичних амінів хлорангідридом 3-(5-гідрокси-7-метил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]

піридин-3-іл)-пропіонової кислоти отримали серію відповідних амідів – перспективних біологічно активних сполук.

3. Структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ЯМР ¹H, а їхній склад – даними елементного аналізу.

4. Здійснюється фармакологічний скринінг отриманих тіазоло[4,5-b]піридинів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Синтез та перетворення нових фізіологічно активних речовин – похідних неконденсованих і конденсованих сульфур- та нітрогеновмісних гетероциклічних систем, з використанням методів *in silico* моделювання, вивчення фізико-хімічних властивостей та проведення фармакологічного скринінгу одержаних сполук, дослідження різних видів дикорослих і культивованих рослин західного регіону України з метою одержання нових лікарських засобів, розробка технології лікарських засобів нових складів та опрацювання сучасних методик фармацевтичного та токсикологічного аналізу» № державної реєстрації 0116U004500.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Матійчук В. С., д-р. хім. наук, професор каф. органічної хімії, Львівський національний університет імені Івана Франка, Україна.

Гончаренко О. В., студентка 4 курсу фармацевтичного факультету, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Чабан І. Г., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. фармацевтичної хімії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Сведения об авторах:

Чабан Т. И., канд. фарм. наук, доцент каф. общей, бионеорганической, физикоколлоидной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент, заведующий каф. общей, бионеорганической, физикоколлоидной химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Матийчук В. С., д-р. хим. наук, профессор каф. органической химии, Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина.

Гончаренко О. В., студентка 4 курса фармацевтического факультета, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Information about authors:

Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Ohurtsov V. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Matiichuk V. S., Dr.hab., Professor of the Department of Organic Chemistry, Ivan Franko National University of Lviv, Ukraine.

Honcharenko O. V., 4th year Student of the Pharmaceutical Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Chaban I. H., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Mashkovskij M. D. *Лекарственные средства*. Москва : Новая волна, 2016. 1216 с.
- [2] Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review / Z. Chaban, S. Harkov, T. Chaban, et al. *Pharmacia*. 2017. Vol. 64. Issue 3. P. 52–66.
- [3] Smirnova N. G., Zavarzin, I. V., Krayushkin M. M. Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2006. Vol. 42. Issue 2. P. 144–165. doi: 10.1007/s10593-006-0064-8
- [4] Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives / M. T. Chhabria, S. Patel, P. Modi, et al. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 16. Issue 26. P. 2841–2862. doi: 10.2174/1568026616666160506130731
- [5] Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, I. G. Chaban, et al. *Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements*. 2013. Vol. 188. Issue 11. P. 1611–1620. doi: 10.1080/10426507.2013.777723
- [6] Синтез та вивчення антиоксидантної активності нових тіазоло[4,5-b]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, О. В. Кленіна, та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №3. С. 61–65.
- [7] Sayed H. H., Morsy, E. M. H., Kotb E. R. Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. *Synthetic communications*. 2010. Vol. 40. P. 2712–2722.
- [8] Synthesis of some new N³ substituted 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents / T. Chaban, O. Klenina, S. Harkov, et al. *Pharmacia*. 2017. Vol. 64. Issue 4. P. 16–30.
- [9] Синтез та вивчення гепатопротекторної активності деяких тіазоло[4,5-b]піридинів / Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, І. Г. Чабан, О. В. Кленіна, та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №1. С. 43–47.
- [10] al-Thebeiti M. S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems. *Farmaco*. 2000. Vol. 55. Issue 22. P. 109–118. doi: 10.1016/S0014-827X(99)00130-5
- [11] Walczynski K., Zuiderveld O. P., Timmerman H. Non-imidazole histamine H₃ ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H₃-antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 40. Issue 1. P. 15–23. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.09.010
- [12] Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H₃ receptor antagonists / A. U. Rao, A. Palani, X. Chen, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. Vol. 19. Issue 21. P. 6176–6180. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.006
- [13] Kulkarni S. S., Newman A. H. Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007. Vol. 17. Issue 11. P. 2987–2992. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.03.066
- [14] Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: Improving metabolic stability by S1 and S4 ligand / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 14. Issue 5. P. 1309–1330. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.056
- [15] Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3H-thiazolo[4, 5-b]pyridines / T. I. Chaban, V. V. Ogurtsov, V. S. Matiichuk, et al. *Acta Chimica Slovenica*. 2019. Vol. 66. Issue 1. P. 103–111. doi: 10.17344/acsi.2018.4570

References

- [1] Mashkovskij, M. D. (2016). *Lekarstvennye sredstva [Medical supplies]*. Moscow: Novaya volna. [in Russian].
- [2] Chaban, Z., Harkov, S., Chaban, T., Klenina, O., Ogurtsov, V., & Chaban, I. (2017). Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review. *Pharmacia*, 64(3), 52–66.
- [3] Smirnova, N. G., Zavarzin, I. V., & Krayushkin, M. M. (2006). Synthesis of condensed thiazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42(2), 144–165. doi: 10.1007/s10593-006-0064-8

- [4] Chhabria, M. T., Patel, S., Modi, P., & Brahmshatriya, P. S. (2016). Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(26), 2841–2862. doi: 10.2174/1568026616666160506130731
- [5] Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Chaban, I. G., Klenina, O. V., & Komarytsia, J. D. (2013). Synthesis and antioxidant activity evaluation of novel 5,7-dimethyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridines. *Phosphorus, Sulfur Silicon and the Related Elements*, 188(11), 1611–1620. doi: 10.1080/10426507.2013.777723
- [6] Chaban, T. I., Ohurtsov, V. V., Chaban, I. H., Klenina, O. V., & Hrynevych, Kh. B. (2012). Syntez ta vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti novykh thiazolo[4,5-b]pyridyniv [Synthesis and study of the antioxidant activity of new thiazolo [4,5-b] pyridines]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 61–65. [in Ukrainian].
- [7] Sayed, H. H., Morsy, E. M. H., & Kotb, E. R. (2010). Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents. *Synthetic communications*, 40, 2712–2722.
- [8] Chaban, T., Klenina, O., Harkov, S., Ogurtsov, V., Chaban, I., & Nektegayev, I. (2017). Synthesis of some new N³ substituted 6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents. *Pharmacia*, 64(4), 16–30.
- [9] Chaban, T. I., Ohurtsov, V. V., Chaban, I. H., Klenina, O. V., & Niektyehaiev, I. O. (2012). Syntez ta vyvchennia hepatoprotektoinoi aktyvnosti deiakykh thiazolo[4,5-b]pyridyniv [ynthesis and study of hepatoprotective activity of some thiazolo [4,5-b] pyridines]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 43–47. [in Ukrainian].
- [10] al-Thebeiti, M. S. (2000). Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems. *Farmaco*, 55(22), 109–118. doi: 10.1016/S0014-827X(99)00130-5
- [11] Walczyn'ski, K., Zuiderveld, O.P., & Timmerman, H. (2005). Non-imidazole histamine H3 ligands. Part III. New 4-n-propylpiperazines as non-imidazole histamine H3-antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(1), 15–23. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.09.010
- [12] Rao, A. U., Palani, A., Chen, X., Huang, Y., Aslanian, R. G., West, R. E., et al. (2009). Synthesis and structure–activity relationships of 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)thiazolopyridine as H3 receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(21), 6176–6180. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.09.006
- [13] Kulkarni, S. S., & Newman, A. H. (2007). Discovery of heterobicyclic templates for novel metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(11), 2987–2992. doi: 10.1016/j.bmcl.2007.03.066
- [14] Komoriya, S., Kobayashi, S., Osanai, K., Yoshino, T., Nagata, T., Haginoya, N., et al. (2006). Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: Improving metabolic stability by S1 and S4 ligand. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14(5), 1309–1330. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.056
- [15] Chaban, T. I., Ogurtsov, V. V., Matiychuk, V. S., Chaban, I. G., Demchuk, I. L., & Nektegayev, I. A. (2019). Synthesis, anti-inflammatory and antioxidant activities of novel 3H-thiazolo[4, 5-b]pyridines. *Acta Chimica Slovenica*, 66, 103–111. doi: 10.17344/acsi.2018.4570