

УДК 547.7+547.8+615.2

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-4>

**Леся САЛІЄВА**

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

**ORCID:** 0000-0002-1047-8652

**Наталія СЛИВКА**

доктор хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

**ORCID:** 0000-0002-3811-7138

**Віктор ТКАЧУК**

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інститут органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

**ORCID:** 0000-0002-7978-464X

**Михайло ВОВК**

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент Національної академії наук України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

**ORCID:** 0000-0003-1753-3535

**Бібліографічний опис статті:** Салієва, Л., Сливка, Н., Ткачук, В., Вовк, М. (2024). Синтез та оцінка антиоксидантної активності 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 25–30, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-4>

## СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*][1,3]ДІАЗЕПІНІВ

1,3-Діазепінове ядро входить до складу багатьох біологічно активних сполук, зокрема, природного продукту з протівірусною та протираковою дією коформіцину, протиракового препарату пентостатину, інгібітора  $\beta$ -лактамаз авібактаму. Проведений нами аналіз літературних джерел засвідчив, що впродовж останніх десятиліть підвищеною увагою науковців користуються тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни, які зарекомендували себе як потенційні протисудомні агенти та інгібітори агрегації тромбоцитів. Варто відзначити, що в їх ряду відкрито сподійний засіб короткої дії НІЕ-124, який має потенціал для використання з тіопенталом натрію для підтримки анестезії впродовж більш тривалого періоду.

Предметом поданого дослідження став синтез та оцінка антиоксидантної активності 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів. Для реалізації поставленого завдання в ролі базового субстрату використано 1,3-діазепан-2-тіон, який був опробований у реакції циклоконденсації із  $\alpha$ -бромоацетофенонами для одержання цільових 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів. Склад та будову синтезованих похідних надійно доведено комплексним фізико-хімічним аналізом, зокрема, методами ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії та хроматомас-спектрометрії, а також даними елементного аналізу.

Оцінка антиоксидантної активності синтезованих 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів базувалась на аналізі інгібування радикалів 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH). Результати скринінгу продемонстрували, що всі похідні характеризуються багатообіцяючою антиоксидантною дією з рівнем поглинання радикалів 90.6–97.6 %. Найвищий показник інгібування продемонстрував 3-(4-бромофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **6** ( $I = 97.6\%$ ), а найнижчий – 3-(3-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **4** ( $I = 90.6\%$ ).

**Ключові слова:** тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни, 1,3-діазепан-2-тіон,  $\alpha$ -бромоацетофенони, циклоконденсація, антиоксидантна активність.

**Lesya SALIYEVA**

PhD, Associate Professor at the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

**Nataliia SLYVKA**

Doctor of Chemistry, Associate Professor, Head of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

**Viktor TKACHUK**

PhD, Senior Researcher at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0002-7978-464X

**Mykhailo VOVK**

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member at the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

**To cite this article:** Saliyeva, L., Slyvka, N., Tkachuk, V., Vovk, M. (2024). Syntez ta otsinka antyoksydantnoi aktyvnosti 3-aryl-5,6,7,8-tetrahidrotiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepiniv [Synthesis and evaluation antioxidant activity of 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 25–30, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-4>

## SYNTHESIS AND EVALUATION ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 3-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDROTHIAZOLO[3,2-*a*][1,3]DIAZEPINES

The 1,3-diazepine core is part of many biologically active compounds, for instance, the natural product coformycin with antiviral and anticancer effects, the anticancer drug pentostatin, and the  $\beta$ -lactamase inhibitor avibactam. Our analysis of literature sources showed that thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines, which have proven potential anticonvulsant agents and inhibitors of platelet aggregation, have received increased attention from scientists in recent decades. The short-acting hypnotic H1E-124 is worth noting among them which has the potential to be used with sodium thiopental to maintain anesthesia for a longer period.

The subject of the presented research is the synthesis and assessment of antioxidant activity of 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines. 1,3-Diazepane-2-thione was used as a basic substrate in a cyclocondensation reaction with  $\alpha$ -bromoacetophenones to obtain the target 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines. The composition and structure of the synthesized derivatives was reliably proven by a set of physical and chemical analyses, including  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry, as well as elemental analysis data.

The antioxidant activity of the synthesized 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines was assessed by the inhibition of 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radicals. The screening results showed that all derivatives are characterized by promising antioxidant activity with radical absorption level of 90.6–97.6 %. The highest rate of inhibition was demonstrated by 3-(4-bromophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine **6** ( $I = 97.6\%$ ), and the lowest by 3-(3-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine **4** ( $I = 90.6\%$ ).

**Key words:** thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines, 1,3-diazepane-2-thione,  $\alpha$ -bromoacetophenones, cyclocondensation, antioxidant activity.

**Актуальність проблеми.** В хімічному просторі конденсованих азотовмісних сполук важливе місце займають похідні привілейованої в медичній хімії тiazоло[3,2-*a*][1,3]дiazепінової системи, які характеризуються потужним спектром біологічної дії (Malki, Martinez & Masurier, 2021; El-Subbagh, 2021). Зокрема,

тiazолодiazепінове ядро є ключовим фрагментом структури снодійного засобу короткої дії **I** (H1E-124) (Kadi, El-Kashef & El-Subbagh, 2008), протисудомних агентів **II** та **III** (El-Subbagh, Hassan & Sayed-Ahmed, 2011) та інгібіторів агрегації тромбоцитів **IV** (Elslager, McLean & Wheelock, 1971).

Важливою проблемою сучасної медицини є пошук та розробка потужних антиоксидантів, як ключового захисного фактора проти впливу вільних радикалів на організм (Battin, Brumaghim, 2009). Впродовж останніх років значного поширення як потенційні антиоксиданти набули представники синтетичних гетероциклічних сполук, зокрема функціоналізовані та конденсовані похідні тіазолу (Djukic, Fesatidou & Saso, 2018; Chaban, Ogurtsov & Matiychuk, 2019), які характеризуються відносною вираженою активністю та стабільністю (Pokorny, 2007; Stoia, Oancea, 2022). В свою чергу, аналіз літературних джерел засвідчив, що біциклічна частково гідрована система тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіну є менш вивченою, ніж їх бензанельовані аналоги. З урахуванням вищезазначеного, видавалось обґрунтованим здійснити синтез 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів та дослідити їх антиоксидантну дію.

**Синтез 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів.** Для реалізації поставленого завдання на початковому етапі роботи здійснено синтез вихідної сполуки – 1,3-діазепан-2-тіону **1**, який використовувався для отримання цільових 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів. Так, в результаті 0.5 год взаємодії 1,4-діамінобутану із сірководнем в етанолі при кімнатній температурі отримували проміжну тіоуронієву сіль **A**, подальше кип'ятіння якої у воді протягом 14 год приводить до утворення цільового 1,3-діазепан-2-тіону **1** (схема 1) (McKay, Kreling, 1957).

Синтезований 1,3-діазепан-2-тіон **1** був опробований у реакції циклоконденсації із  $\alpha$ -бromoацетофенонами **2**. Експериментально встановлено, що 4-год кип'ятіння реагентів у етанолі супроводжується аелюванням тіазольного циклу та утворенням проміжних продуктів солеподібної будови **B**. Їх подальша нейтралізація натрій гідрогенкарбонатом у водно-ацетонному розчині має наслідком утворення відповідних 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів **3–6** (схема 2).

Склад та будова синтезованих похідних **3–6** надійно доведені комплексним фізико-хімічним аналізом із використанням методів ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - спектроскопії та хроматомас-спектрометрії, а також елементного аналізу. Зокрема, у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  найдоказовішими є синглети C—H протона аелюваного тіазольного циклу в діапазоні 6.20–6.42 м.ч., а у спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – відсутність слабкого сигналу групи C=S 1,3-діазепан-2-тіону при 187.8 м. ч. (Ding, Wang & Song, 2019).

**Оцінка антиоксидантної дії 3-арил-5,6,7,8-тетрагідро-тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів.** Оцінку активності поглинання радикалів DPPH 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінами **3–6** здійснювали за концентрації 5 мМ (метанольний розчин, вимірювання після 60 хв.), що дозволяє швидко знаходити потенційні сполуки-хіти з економією часу та кількостей речовин. Як стандартну сполуку використовували аскорбінову кислоту. Результати скринінгу активності поглинання радикалів похідними **3–6** наведені на рис. 1.

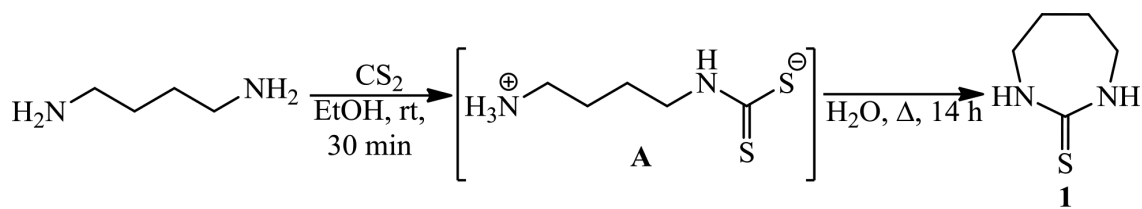


Схема 1. Синтез 1,3-діазепан-2-тіону **1**

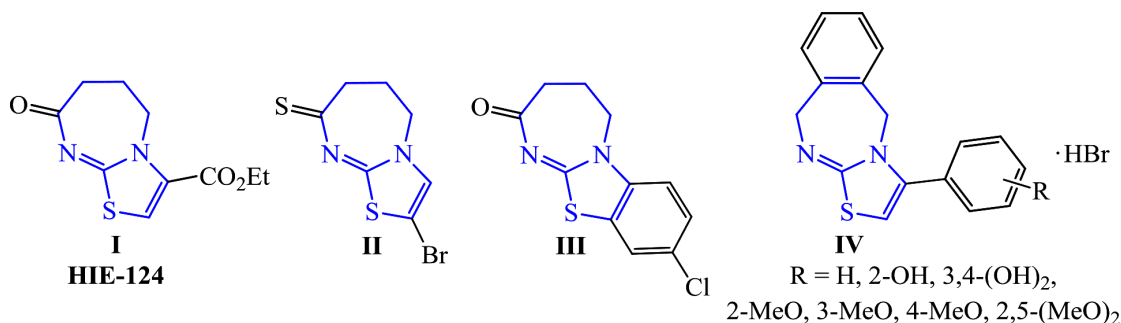


Рис. 1. Біологічно активні похідні тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів

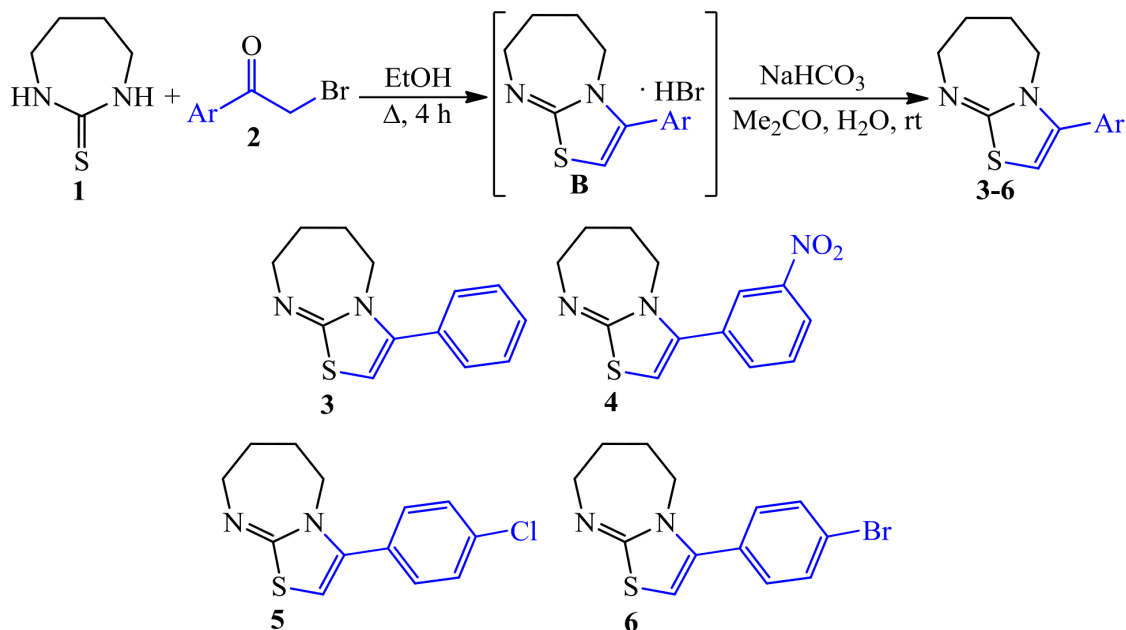


Схема 2. Синтез 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів 3–6

Так, 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни 3–6 характеризуються багатообіцяючою антиоксидантною дією з рівнем поглинання радикалів DPPH 90.6–97.6 %. Найвищий показник інгібування радикалів продемонстрував 3-(4-бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 6 ( $I=97.6\%$ ), а найнижчий результат – 3-(3-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 4 ( $I=90.6\%$ ).

#### Експериментальна частина.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри записані

на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18,  $4.6 \times 15$  мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник ДМСО- $d_6$ , іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer ЧН Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначались на столику Кофлера і не коригувалися.

**Синтез 1,3-діазепан-2-тіону 1.** До розчину 2 г (22,7 ммоль) бутан-1,4-діаміну у 25 мл етанолу при охолодженні повільно додавали 1,36 мл  $\text{CS}_2$ . Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Утворену тіоуронієву сіль відфільтровували, сушили, розчиняли у 25 мл дистильованої води, кип'ятили впродовж 14 год, охолоджували до кімнатної температури. Утворений осад відфільтровували та сушили.

**Синтез 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів 3-6.** До розчину 0,5 г (4,9 ммоль) 1,3-діазепан-2-тіону в 20 мл етанолу додавали 4,9 ммоль відповідного бромоацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили 4 год, охолоджували, розчинник випарювали, залишок розчиняли у 20 мл ацетону, нейтралізували розчином  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагували хлороформом ( $3 \times 10$  мл). Органічний шар сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , випарювали, отриманий продукт перекристалізовували з етилацетату.

**3-Феніл-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 3.** Вихід: 42 %, т. топл.

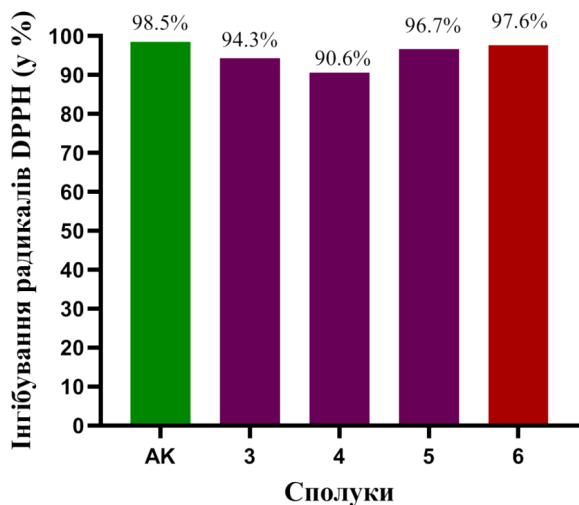


Рис. 1. Інгібування DPPH радикалів 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінами 3-6 за концентрації 5 мМ

120–123 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.72–1.86 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.29–3.39 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.57–3.60 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.25 с ( $\text{CH}$ ), 7.39–7.47 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 7.5829–7.60 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 25.6, 27.2, 43.0, 44.5, 125.9, 128.7, 129.1, 140.7, 167.4. Мас-спектр,  $m/z$ : 231  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Знайдено, %: С, 68.07; Н, 6.11; N, 12.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ . Вираховано, %: С, 67.79; Н, 6.13; N, 12.16.

**3-(4-Нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2- $a$ ][1,3]діазепін 4.** Вихід: 74 %, т. топл. 130–132 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.67–1.78 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.35–3.52 м ( $6\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.42 с ( $\text{CH}$ ), 7.70–7.75 м ( $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 8.01 д ( $1\text{H}$ ,  $^3J = 9.0$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 8.23 д ( $1\text{H}$ ,  $^3J = 9.0$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 8.37 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 27.2, 28.9, 42.2, 44.9, 97.3, 121.0, 123.6, 130.4, 132.7, 144.3, 147.9, 163.0. Мас-спектр,  $m/z$ : 276  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Знайдено, %: С, 56.99; Н, 4.72; N, 15.43.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вираховано, %: С, 56.71; Н, 4.76; N, 15.26.

**3-(4-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2- $a$ ][1,3]діазепін 5.** Вихід: 58 %, т. топл. 140–143 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.76–1.89 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.40–3.48 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.61–3.69 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.31 с ( $\text{CH}$ ), 7.51 д ( $2\text{H}$ ,  $^3J = 6.0$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 7.62 д ( $2\text{H}$ ,  $^3J = 6.0$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 25.1, 27.9, 42.1, 44.9, 100.2, 123.0, 128.1, 128.8, 134.0, 139.2, 169.8. Мас-спектр,  $m/z$ : 266  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Знайдено, %: С, 59.24; Н, 4.94; N, 10.31.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$ . Вираховано, %: С, 58.97; Н, 4.95; N, 10.58.

**3-(4-Бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2- $a$ ][1,3]діазепін 6.** Вихід: 61 %, т. топл. 132–134 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.72–1.86 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.29–3.36 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.53–3.58 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.20 с ( $\text{CH}$ ), 7.54 д ( $2\text{H}$ ,  $^3J = 8.0$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ), 7.63 д ( $2\text{H}$ ,

$^3J = 8.0$ ,  $\text{CH}_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 25.7, 27.2, 42.6, 44.6, 99.3, 122.3, 128.4, 131.6, 140.5, 166.4. Мас-спектр,  $m/z$ : 310  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . Знайдено, %: С, 50.71; Н, 4.19; N, 9.21.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$ . Вираховано, %: С, 50.49; Н, 4.24; N, 9.06.

**Дослідження антиоксидантної активності.** Оцінку антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали з використанням аналізу інгібування радикалів DPPH згідно описаної методики (Brand-Williams, Cuvelier, Berset, 1995). 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 за допомогою спектрофотометра UV-1800 при довжині хвилі 517 нм відносно контролю. Кожен зразок аналізували в трьох повторях. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

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

де  $A_{\text{blank}}$  – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);

$A_{\text{sample+DPPH}}$  – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

$A_{\text{sample}}$  – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

**Висновки.** Таким чином, взаємодією 1,3-діазепан-2-тіону із фенацилбромідами отримано низку 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2- $a$ ][1,3]діазепінів, які оцінювали на антиоксидантну активність. Експериментально встановлено, що вони здатні інгібувати 90.6–97.6 % радикалів DPPH та є цікавими для поглиблених фармакологічних досліджень та дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

#### ЛІТЕРАТУРА:

- Malki Y., Martinez J., Masurier N. 1,3-Diazepine: A privileged scaffold in medicinal chemistry. *Med. Res. Rev.* 2021. 41(4). Pp. 2247–2315.
- El-Subbagh H.I. Novel GABA<sub>A</sub> Agonist Entities: Pharmacological Investigation and Molecular Modeling Study of Thiazolo- and Thiadiazolo-[3,2- $a$ ][1,3]diazepine Analogs. *Mini Rev. Med. Chem.* 2021. 21(9). Pp. 1048–1057.
- Kadi A.A., El-Kashef H.A., Abdel-Aziz A.A., Hassan G.S., Tettey J., Grant M.H., Lehmann J., El-Subbagh H.I. Synthesis, ultra-short acting hypnotic activity, and metabolic profile of ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2- $a$ ][1,3]diazepin-3-carboxylate (HIE-124). *Arch. Pharm.* 2008. 341(2). Pp. 81–89.
- El-Subbagh H.I., Hassan G.S., El-Azab A.S., Abdel-Aziz A.A., Kadi A.A., Al-Obaid A.M., Al-Shabanah O.A., Sayed-Ahmed M.M. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiazolo[3,2- $a$ ][1,3]diazepine, benzo[ $d$ ]thiazolo[5,2- $a$ ][12,6]diazepine and benzo[ $d$ ]oxazolo[5,2- $a$ ][12,6]diazepine analogues. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. 46(11). Pp. 5567–5572.

5. Elslager E.F., McLean J.R., Perricone S.C., Potoczak D., Veloso H., Worth D.F., Wheelock R.H. Inhibitors of platelet aggregation. 1. 5,10-Dihydro-3-(phenyl, thienyl, and furyl)thiazolo[3,2-*b*][2,4]benzodiazepines and related compounds. *J. Med. Chem.* 1971. 14(5). Pp. 397–401.
6. Battin E.E., Brumaghim J.L. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem. Biophys.* 2009. 55(1). Pp. 1–23.
7. Djukic M., Fesatidou M., Xenikakis I., Geronikaki A., Angelova V.T., Savic V., Pasic M., Krilovic B., Djukic D., Gobeljic B., Pavlica M., Djuric A., Stanojevic I., Vojvodic D., Saso L. *In vitro* antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chem. Biol. Interact.* 2018. 286. Pp. 119–131.
8. Chaban T., Ogurtsov V., Mahlovanyy A., Sukhodolska N., Chaban I., Harkov S., Matychuk V. Antioxidant properties of some novel derivatives thiazolo[4,5-*b*] pyridine. *Pharmacia.* 2019. 66(4). Pp. 171–180.
9. Pokorny J. Are natural antioxidants better – and safer – than synthetic antioxidants? *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2007. 109(6). Pp. 629–642.
10. Stoia M., Oancea S. Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2022. 11(4). Pp. 638.
11. Mckay A.F., Kreling M.-E. Preparation and Chemistry of  $\Delta^8$ -hexahydro-1,4,8-pyrimidazole,  $\Delta^9$ -1,5,9-triazabicyclo[4.4.0]decene, and  $\Delta^9$ -1,4,9- triazabicyclo[5.3.0]decene. *Can. J. Chem.* 1957. 35(12). Pp. 1438–1445.
12. Ding C., Wang S., Sheng Y., Dai Q., Zhao Y., Liang G., Song Z. One-step construction of unsymmetrical thioureas and oxazolidinethiones from amines and carbon disulfide *via* a cascade reaction sequence. *RSC Adv.*, 2019. 9(46). Pp. 26768–26772.
13. Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Sci. Technol.* 1995. 28(1). Pp. 25–30.

#### REFERENCES:

1. Malki, Y., Martinez, J., Masurier, N. (2021). 1,3-Diazepine: A privileged scaffold in medicinal chemistry. – *Medicinal Research Reviews*, 41(4), 2247–2315.
2. El-Subbagh, H.I. (2021). Novel GABA<sub>A</sub> Agonist Entities: Pharmacological Investigation and Molecular Modeling Study of Thiazolo- and Thiadiazolo-[3,2-*a*][1,3]diazepine Analogs. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(9), 1048–1057.
3. Kadi, A.A., El-Kashef, H.A., Abdel-Aziz, A.A., Hassan, G.S., Tettey, J., Grant, M.H., Lehmann, J., El-Subbagh, H.I. (2008). Synthesis, ultra-short acting hypnotic activity, and metabolic profile of ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepin-3-carboxylate (HIE-124). *Archiv der Pharmazie*, 341(2), 81–89.
4. El-Subbagh, H. I., Hassan, G. S., El-Azab, A. S., Abdel-Aziz, A. A., Kadi, A. A., Al-Obaid, A. M., Al-Shabanah, O. A., Sayed-Ahmed, M. M. (2011). Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine, benzo[*d*]thiazolo[5,2-*a*][12,6]diazepine and benzo[*d*]oxazolo[5,2-*a*][12,6]diazepine analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11), 5567–5572.
5. Elslager, E.F., McLean, J.R., Perricone, S.C., Potoczak, D., Veloso, H., Worth, D.F., Wheelock, R.H. (1971). Inhibitors of platelet aggregation. 1. 5,10-Dihydro-3-(phenyl, thienyl, and furyl)thiazolo[3,2-*b*][2,4]benzodiazepines and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(5), 397–401.
6. Battin, E.E., Brumaghim, J.L. (2009). Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 55(1), 1–23.
7. Djukic, M., Fesatidou, M., Xenikakis, I., Geronikaki, A., Angelova, V.T., Savic, V., Pasic, M., Krilovic, B., Djukic, D., Gobeljic, B., Pavlica, M., Djuric, A., Stanojevic, I., Vojvodic, D., Saso, L. (2018). *In vitro* antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chemico-Biological Interactions*, 286, 119–131.
8. Chaban, T., Ogurtsov, V., Mahlovanyy, A., Sukhodolska, N., Chaban, I., Harkov, S., Matychuk, V. (2019). Antioxidant properties of some novel derivatives thiazolo[4,5-*b*] pyridine. *Pharmacia*, 66(4), 171–180.
9. Pokorny, J. (2007). Are natural antioxidants better – and safer – than synthetic antioxidants? *European Journal of Lipid Science and Technology*, 109(6), 629–642.
10. Stoia, M., Oancea, S. (2022). Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(4), 638.
11. Mckay, A.F., Kreling, M.-E. (1957). Preparation and Chemistry of  $\Delta^8$ -hexahydro-1,4,8-pyrimidazole,  $\Delta^9$ -1,5,9-triazabicyclo[4.4.0]decene, and  $\Delta^9$ -1,4,9-triazabicyclo[5.3.0]decene. *Canadian Journal of Chemistry*, 35(12), 1438–1445.
12. Ding, C., Wang, S., Sheng, Y., Dai, Q., Zhao, Y., Liang, G., Song, Z. (2019). One-step construction of unsymmetrical thioureas and oxazolidinethiones from amines and carbon disulfide *via* a cascade reaction sequence. *RSC Advances*, 9(46), 26768–26772.
13. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*, 28(1), 25–30.