

УДК 547.781 + 547.869 + 547.79

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-2-6>

Олександр ПРИМАЧУК

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

Богдан ЛУКАШЕВИЧ

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

Роман ШАНДРУК

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

Валерій СЛИВКА

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

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, професор, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Бібліографічний опис статті: Примачук, О., Лукашевич, Б., Шандрук, Р., Сливка, В., Салієва, Л., Сливка, Н. (2025). Оцінка антиоксидантної активності ацетатів з імідазотіазиновим фрагментом. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 2, 45–50, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-2-6>

ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ АЦЕТАТІВ З ІМІДАЗОТІАЗИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

У даній роботі представлено результати синтезу (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетатів шляхом ацилювання 3-гідрокси(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів оцтовим ангідридом, а також їх подальшого дослідження щодо антиоксидантної активності.

Вперше одержані сполуки **2a–в** були протестовані на здатність до інгібування вільнорадикального DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу) методом спектрофотометричного аналізу. Оцінка антиоксидантних властивостей проводилася у метанольному середовищі при концентрації 5 мМ з реєстрацією зміни оптичної густини через 60 хвилин інкубації. Такий експериментальний підхід дозволяє ефективно і швидко ідентифікувати потенційно активні сполуки, оптимізуючи при цьому витрати часу та матеріалів. Аскорбінова кислота використовувалась як референтна сполука.

За результатами скринінгових досліджень встановлено, що 6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл ацетат **2a**, 2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл ацетат **2б** та 3,4-дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл ацетат **2в** виявляють здатність до інгібування радикалів DPPH на рівні 61,2 %, 57,7 % та 56,9 % відповідно. Найвищу антиоксидантну активність продемонструвала сполука **2a**, що дозволяє розглядати її як перспективний об'єкт для подальших досліджень у напрямку розробки нових синтетичних антиоксидантів.

Структурний аналіз досліджуваних сполук засвідчив, що наявність дифенільних замісників в імідазольно-му циклі, а також конденсованого бензімідазольного ядра зумовлює зниження антиоксидантної активності

імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетатів. Натомість наявність незаміщеного імідазольного фрагмента корелює з підвищенням їх антирадикальної дії.

Ключові слова: (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетати, інгібування DPPH-радикалів, антиоксидантна активність, показник інгібування.

Oleksandr PRYMACHUK

Postgraduate Student at the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Bohdan LUKASHEVYCH

Postgraduate Student at the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Roman SHANDRUK

Postgraduate Student at the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Valeriy SLIVKA

Postgraduate Student at the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

Lesya SALIYEVA

Candidate of Chemical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLIVKA

Doctor of Chemical Sciences, 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

To cite this article: Prymachuk, O., Lukashevich, B., Shandruk, R., Slyvka, V. Saliyeva, L., Slyvka, N. (2025). Otsinka antyoksydantnoi aktyvnosti atsetativ z imidazotiazynovym frahmentom [Evaluation of the antioxidant activity of acetates with an imidazothiazine fragment]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 2, 45–50, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2025-2-6>

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ACETATES WITH AN IMIDAZOTHIAZINE FRAGMENT

This work presents the results of the synthesis of (benz)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinyl acetates by acylation of 3-hydroxy(benz)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines with acetic anhydride and their further study for antioxidant activity.

The first obtained compounds **2a–c** were tested for their ability to inhibit the free radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) by spectrophotometric analysis. The antioxidant properties were assessed in methanol medium at a concentration of 5 mM, with the change in optical density recorded after 60 minutes of incubation. This experimental approach allows for efficient and rapid identification of potentially active compounds while optimizing time and materials. Ascorbic acid was used as a reference compound.

According to the results of screening studies, it was found that 6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl acetate **2a**, 2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl acetate **2b**, and 3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-3-yl acetate **2c** exhibit the ability to inhibit DPPH radicals at the level of 61.2 %, 57.7 %, and 56.9 %, respectively. Compound **2a** demonstrated the highest antioxidant activity, which allows us to consider it as a promising object for further research towards the development of new synthetic antioxidants.

Structural analysis of the studied compounds showed that the presence of diphenyl substituents in the imidazole ring, as well as a condensed benzimidazole core, leads to a decrease in the antioxidant activity of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinyl

acetates. On the other hand, the presence of an unsubstituted imidazole fragment correlates with an increase in their antiradical activity.

Key words: (benz)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinyl acetates, DPPH radical inhibition, antioxidant activity, inhibition index.

Порушення рівноваги в системі клітинного метаболізму, зокрема зсув балансу між окисненням та відновленням у бік посилення прооксидантної активності, лежить в основі виникнення багатьох патологічних станів організму. Одним із характерних проявів цього явища є підвищення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів – процесу, який, як відомо (Zheng Y., 2024) є універсальним механізмом ушкодження клітинних структур, особливо мембран. У відповідь на такі зміни в живому організмі запускаються адаптивні механізми, покликані знизити накопичення продуктів вільнорадикального окиснення та стабілізувати їхній рівень у межах фізіологічної норми (Pomatto L.C.D., 2018).

Зростаюча увага науковців до вивчення процесів окиснення в організмі зумовлена акумуляцією численних доказів того, що оксидативний стрес є ключовою ланкою патогенезу широкого спектра захворювань – від серцево-судинних і нейродегенеративних до онкологічних та імунних розладів. Особливе занепокоєння викликає вплив зовнішніх чинників, таких як токсичні речовини, важкі метали, пестициди та інші ксенобіотики, які здатні провокувати активне утворення реактивних форм кисню (РФК), таких як супероксид-аніон, гідроксильний радикал та пероксид водню. Ці молекули, володіючи високою хімічною реактивністю, вступають у взаємодію з ліпідами, білками, нуклеїновими кислотами, спричиняючи структурні та функціональні порушення в клітинах. Зокрема, пошкодження ДНК може призводити до мутацій і запуску апоптозу, а окиснення білків – до втрати їхньої біологічної активності або агрегації (Pooja G., 2025).

Антиоксидантна система організму, що включає як ферментативні (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза), так і неферментативні компоненти (вітаміни Е, С, каротиноїди, глутатіон), виконує ключову роль у знешкодженні РФК. Проте за умов тривалого або інтенсивного впливу оксидативного стресу її захисна здатність може виснажуватись, що сприяє прогресуванню різноманітних патологічних станів – від запальних процесів

і нейродегенеративних захворювань до атеросклерозу та онкопатологій (Jomova K., 2024).

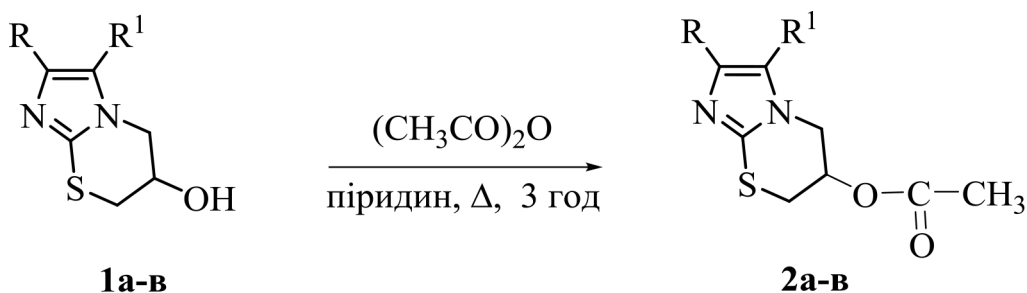
У зв'язку з цим пошук і створення нових ефективних антиоксидантів, здатних запобігати або зменшувати шкідливий вплив РФК, є важливим напрямом сучасної фармацевтичної та біомедичної хімії. Серед перспективних об'єктів дослідження особливий інтерес викликають конденсовані гетероциклічні сполуки, які мають потенціал до ефективної нейтралізації вільних радикалів і захисту клітин від оксидативного пошкодження (Cavar S., 2009; Torres R., 2006; Rodriguez S.A., 2011; Mihailović N., 2017; Perveen S., 2021). Зокрема, сполуки з імідазотіазиновим каркасом, завдяки своїй конденсованій азотовмісній структурі, здатні вибірково взаємодіяти з біологічними мішенями, що визначає їхню перспективність як основи для створення нових фармакологічних засобів з антиоксидантною дією (Slyvka N. Yu., 2022, 205–211; Slyvka N. Yu., 2022, 82).

Саме тому видалось обґрунтованим провести оцінку антиоксидантної активності вперше синтезованих молекул, які б містили у своїй структурі фармакофорний імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиновий цикл.

Для реалізації поставленого завдання, як модельні об'єкти дослідження, були обрані (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетати **2a–в**. Запропонований підхід до конструювання таких систем ґрунтувався на використанні в ролі ключових субстратів 3-гідрокси(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **1a–в**, отриманих із (бензо)імідазолінтіонів модифікацією раніше описаних методів (Slyvka N. Yu., 2023).

Встановлено, що 3-гідроксиімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини **1a, б** та їх бензоаналог **1в** селективно реагують із оцтовим ангідридом в сухому піридині при кип'ятінні впродовж 3 год із утворенням (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетатів **2a, б** та їх бензоанельованого похідного **2в** із виходами 42–57 %.

Будова синтезованих сполук підтверджена результатами вимірів ^1H NMR, ^{13}C NMR та LC-MS спектрів, які наведені в експериментальній частині. Зокрема, для всіх ацетатів **2a–в** показовим є поява сигналу протонів CH_3 -групи



2a $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$; **6** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Ph}$; **в** $\text{RR}^1 = (\text{CH}=\text{CH})_2$.

Схема 1. Синтез (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетатів **2a–в**

ацетильного фрагменту, які легко ідентифікуються в області 2.11 та 2.12 м.ч.

Синтезовані (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетати **2a–в** було протестовано на здатність інгібувати вільні радикали 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH) відповідно до методики (Brand-Williams W., 1995). Експериментальні дослідження включали оцінку антиоксидантної активності сполук **2a–в** у метанольному розчині за концентрації 5 мМ шляхом вимірювання змін оптичної густини після 60 хвилин інкубації. Такий підхід дозволяє оперативно виявити перспективні зразки, оптимізуючи витрати часу та матеріалів.

Як стандарт при дослідженні антиоксидантної активності використовували аскорбінову кислоту. Результати скринінгу активності сполук (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетатів

2a–в, представлені на рис. 1, показали інгібування радикалів DPPH у межах 56,9–61,2 %. Особливо варто відзначити 6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл ацетат **2a**, який продемонстрував найвищу активність інгібування та є перспективним кандидатом для подальших фармакологічних досліджень з метою розробки нових синтетичних антиоксидантів.

Таким чином, ацилювання 3-гідрокси(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів оцтовим ангідридом дозволило одержати нові похідні – (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетати **2a–в**. Проведене первинне дослідження їх антиоксидантної активності засвідчило здатність інгібувати DPPH-радикали на рівні 56,9–61,2 %. Отримані результати вказують на перспективність цих сполук як об'єктів для подальшого вивчення з метою розробки потенційних синтетичних антиоксидантів.

Експериментальна хімічна частина

Сpektри ЯМР ^1H і ^{13}C записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц, відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в CDCl_3 , внутрішній стандарт TMC. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4,6×15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник DMSO- d_6 , іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer CH Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначали на приладі з капілярною трубкою і не коригували.

Синтез (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл ацетатів 2. До розчину 1 ммоль відповідного 3-гідроксиімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину **1a–в** в 5 мл сухого піридину додавали 1 мл оцтового

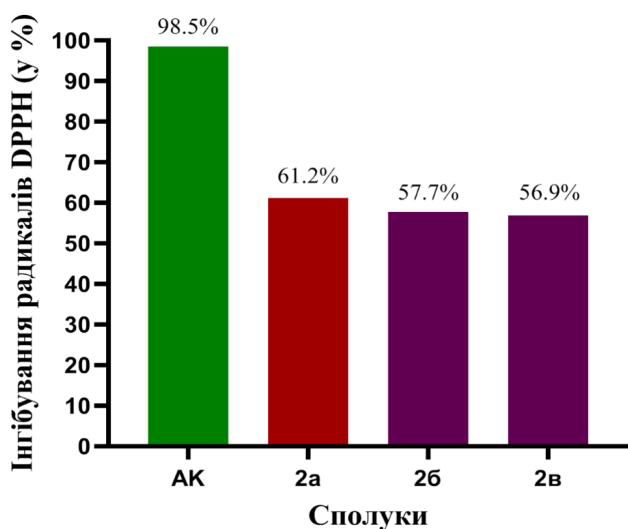


Рис. 1. Інгібування радикалів DPPH ацетатами **2a–в** у концентрації 5 мМ. Як стандарт використовували аскорбінову кислоту (зелений колір). Найвищу антиоксидантну активність має сполука **2a** (червоний колір)

ангідриду. Суміш кип'ятили протягом 3 год, охолоджували, виливали на лід, осад, що утворився, відфільтровували. Одержані продукти очищали за допомогою колонкової хроматографії (елюент хлороформ-метанол 50:1).

6,7-Дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл ацетат 2a. Вихід: 57 %, т. топл. 71–72 °С. ЯМР ¹H спектр, CDCl₃, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 2.11 с (3H, Me), 3.27–3.35 м (2H, CH₂), 4.09–4.14 м (1H, CH₂), 4.19–4.23 м (1H, CH₂), 5.43–5.48 м (1H, CH), 6.88 с (1H, CH_{імідаз.}), 7.03 с (1H, CH_{імідаз.}). ЯМР ¹³C спектр, CDCl₃, δ, м.ч.: 20.4 (Me), 28.9 (C⁷), 47.9 (C⁵), 63.8 (C⁶), 120.1 (C³), 128.5 (C²), 136.1 (C^{8a}), 169.6 (C=O). Мас-спектр, m/z: 199 [M + H]⁺. Знайдено, %: C, 48.47; H, 5.08; N, 14.13. C₈H₁₀N₂O₂S. Вираховано, %: C, 47.69; H, 5.05; N, 14.28.

2,3-Дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл ацетат 2b. Вихід: 42 %, т. топл. 108–109 °С. ЯМР ¹H спектр, CDCl₃, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 2.11 с (3H, Me), 3.31–3.40 м (2H, CH₂), 4.15–4.22 м (2H, CH₂), 5.52–5.58 м (1H, CH), 7.47–7.51 м (6H, H_{аром.}), 7.77–7.81 м (4H, H_{аром.}). ЯМР ¹³C спектр, CDCl₃, δ, м.ч.: 20.6 (Me), 29.1 (C⁷), 48.0 (C⁵), 63.8 (C⁶), 126.7, 126.9, 128.3, 129.2, 129.3, 129.6, 129.9, 130.9 (C_{аром.}), 133.8 (C³), 136.3 (C²), 136.5 (C^{8a}), 169.8 (C=O). Мас-спектр, m/z: 351 [M + H]⁺. Знайдено, %: C, 68.55; H, 5.18; N, 7.99. C₂₀H₁₈N₂O₂S. Вираховано, %: C, 68.78; H, 5.14; N, 7.83.

3,4-Дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-3-іл ацетат 2в. Вихід: 53 %, т. топл. 125–127 °С. ЯМР ¹H спектр, CDCl₃, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 2.12 с (3H, Me), 3.37–3.46 м (2H, CH₂), 4.29–4.37 м (2H, CH₂), 5.58–5.63 м

(1H, CH), 7.21–7.28 м (3H, H_{аром.}), 7.65 д (1H, ³J = 8.0, H_{аром.}). ЯМР ¹³C спектр, CDCl₃, δ, м.ч.: 20.9 (Me), 28.9 (C²), 46.2 (C⁴), 63.4 (C³), 107.8 (C⁶), 118.3 (C⁹), 121.7 (C⁷), 122.7 (C⁸), 135.6 (C^{5a}), 143.1 (C^{9a}), 145.6 (C^{10a}), 170.1 (C=O). Мас-спектр, m/z: 249 [M + H]⁺. Знайдено, %: C, 58.05; H, 4.87; N, 11.28. C₁₂H₁₂N₂O₂S. Вираховано, %: C, 58.26; H, 4.83; N, 11.42.

Дослідження антиоксидантної активності (аналіз DPPH). Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих (бенз)імідазо[2,1-b][1,3]тіазиніл ацетатів **2a–в** застосовували метод визначення здатності до інгібування DPPH-радикалів відповідно до описаної методики (Brand-Williams W., 1995). До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти (використаної як еталон) додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл), після чого суміші інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі у темряві. Оптичну густину вимірювали при довжині хвилі 517 нм відносно контрольного зразка за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія). Кожен зразок досліджували в трьох повтореннях. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка за формулою:

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

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

ЛІТЕРАТУРА:

1. Zheng, Y., Sun, J., Luo, Z. et al. Emerging mechanisms of lipid peroxidation in regulated cell death and its physiological implications. *Cell Death Dis.* 2024.15. 859.
2. Pomatto, L. C. D., Davies, K. J. A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med.* 2018. 124. 420–430.
3. Pooja, G., Shweta, S., Patel, P. Oxidative stress and free radicals in disease pathogenesis: a review. *Discov Med.* 2025. 2. 104.
4. Jomova, K., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H. et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024. 98. 1323–1367.
5. Cavar, S., Kovač, F., Maksimović, M. Synthesis and antioxidant activity of selected 4-methylcoumarins. *Food Chem.* 2009. 117. 135–142.
6. Torres, R., Faini, F., Modak, B., Urbina, F., et. al. Antioxidant activity of coumarins and flavonoids from the resinous exudate of *Haplopappus multifolius*. *Phytochemistry.* 2006. 67. 984–987.
7. Rodriguez, S. A., Nazareno, M. A., Baumgartner, M. T. Effect of different C3-aryl substituents on the antioxidant activity of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2011. 6233–6238.

8. Mihailović, N., Marković, V., Matić, I. Z., Stanisavljević, N. S., Jovanović, Ž. S., Trifunović, S., Joksović, L. Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazoles and their diacylhydrazine precursors derived from phenolic acids. *RSC Advances*. 2017. 7(14). 8550–8560.
9. Perveen S., Saad S. M., Khan K. M., Choudhary M. I. Antioxidant and ROS Inhibitory Activities of Heterocyclic 2-Aryl-4(3H)-quinazolinone Derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2021. 8(18). 806–815.
10. Slyvka, N. Yu., Holota, S. M., Saliyeva, L. M., Kadykalo, E. M. Kolishetska, M. A., Vovk M. V. Evaluation of antioxidant activity of derivatives with 6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine scaffold. *Biopolymers and Cell*. 2022. 38. 3. 205–211.
11. Slyvka, N., Holota, S., Saliyeva, L., Vovk M. Synthetic Approach to Diversified Imidazo[2,1-b][1,3]thiazines and Its Evaluation as Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents. *Chemistry Proceedings*. 2022. 8. 1. 82.
12. Slyvka, N., Saliyeva, L., Holota, S., Tkachuk, V., Vaskevych, A., Vaskevych, R., Vovk M. Convenient Synthesis of 4-pyridinyloxy-Modified imidazo[2,1-b][1,3]thiazines as Potential Anti-inflammatory Agents. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2023. 13(2). 183.
13. Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*. 1995. 28(1). 25–30.

REFERENCES:

1. Zheng, Y., Sun, J., Luo, Z. et al. (2024). Emerging mechanisms of lipid peroxidation in regulated cell death and its physiological implications. *Cell Death Dis*. 15. 859.
2. Pomatto, L. C. D., Davies, K. J. A. (2018). Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med*. 124. 420–430.
3. Pooja, G., Shweta, S. & Patel, P. (2025). Oxidative stress and free radicals in disease pathogenesis: a review. *Discov Med*. 2. 104.
4. Jomova, K., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H. et al. (2024). Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol*. 98. 1323–1367.
5. Cavar, S., Kovač, F., Maksimović, M. (2009). Synthesis and antioxidant activity of selected 4-methylcoumarins. *Food Chem*. 117. 135–142.
6. Torres, R., Faini, F., Modak, B., Urbina, F., et. al. (2006). Antioxidant activity of coumarins and flavonoids from the resinous exudate of *Haplopappus multifolius*. *Phytochemistry*. 67. 984–987.
7. Rodriguez, S. A., Nazareno, M. A., Baumgartner, M. T. (2011). Effect of different C3-aryl substituents on the antioxidant activity of 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorg. Med. Chem*. 6233–6238.
8. Mihailović, N., Marković, V., Matić, I. Z., Stanisavljević, N. S., Jovanović, Ž. S., Trifunović, S., Joksović, L. (2017). Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazoles and their diacylhydrazine precursors derived from phenolic acids. *RSC Advances*. 7(14). 8550–8560.
9. Perveen S., Saad S. M., Khan K. M., Choudhary M.I. (2021). Antioxidant and ROS Inhibitory Activities of Heterocyclic 2-Aryl-4(3H)-quinazolinone Derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*. 8(18). 806–815.
10. Slyvka, N. Yu., Holota, S. M., Saliyeva, L. M., Kadykalo, E. M. Kolishetska, M. A., Vovk M. V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of derivatives with 6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazine scaffold. *Biopolymers and Cell*. 38. 3. 205–211.
11. Slyvka, N., Holota, S., Saliyeva, L., Vovk M. (2022). Synthetic Approach to Diversified Imidazo[2,1-b][1,3]thiazines and Its Evaluation as Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents. *Chemistry Proceedings*. 8. 1. 82.
12. Slyvka, N., Saliyeva, L., Holota, S., Tkachuk, V., Vaskevych, A., Vaskevych, R., Vovk M. (2023). Convenient Synthesis of 4-pyridinyloxy-Modified imidazo[2,1-b][1,3]thiazines as Potential Anti-inflammatory Agents. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 13(2). 183.
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.