

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

БОРИСЮК ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВІВНА

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
2-АРИЛІДЕН-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛІВ

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

САЛІЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,

кандидат хімічних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

від _____ 2025 р.

Завідувач кафедри

доц. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК – 2025

АНОТАЦІЯ

Борисюк О. В. Синтез та біологічна активність 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів. Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2025 р.

Дана робота присвячена спрямованій структурній модифікації 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолу фармакоформним ариліденовим фрагментом, прогнозуванню гострої токсичності отриманих похідних, дослідженню протимікробної та антиоксидантної активності.

Реакцією конденсації 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону з ароматичними альдегідами у присутності натрію ацетату синтезовано відповідні 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-они з виходами 62-81%.

Здійснено оцінку антиоксидантних властивостей синтезованих 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів та встановлено, що вони здатні поглинати 42-88% вільних радикалів.

Експериментально встановлено, що (Z)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **5c** характеризується найкращою антирадикальною дією, інгібуючи 88% радикалів DPPH та може розглядатися як потенційний синтетичний антиоксидант.

Методом серійних розведень проведено скринінг антибактеріальної активності 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів відносно штамів бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, а також протигрибкової дії стосовно *Candida albicans* та *Aspergillus niger*.

За допомогою онлайн-програми GUSAR спрогнозовано токсичність отриманих сполук. З використанням експрес-методу інгібування радикалів DPPH здійснено оцінку антиоксидантного потенціалу 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів.

Ключові слова: 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли, реакція конденсації, антиоксидантна активність, антимікробна активність, прогнозування гострої токсичності.

SUMMARY

Borysiuk O.V. Synthesis and biological activity of 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles. Specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy.» – Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

The present work is devoted to the directed structural modification of 5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole with a pharmacophore arylidene fragment, prediction of acute toxicity of the obtained derivatives, study of antimicrobial and antioxidant activity.

The corresponding 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-3-ones were synthesized in 62-81% yields by the condensation reaction of 5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-3-one with aromatic aldehydes in the presence of sodium acetate.

The antioxidant properties of the synthesized 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles were evaluated and it was found that they are capable of scavenging 42-88% of free radicals.

Experimentally, it was found that (Z)-2-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazol-3(2H)-one **5c** is characterized by the best antiradical effect, inhibiting 88% of DPPH radicals and can be considered as a potential synthetic antioxidant.

The antibacterial activity of 6-arylidene-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles against bacterial strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, as well as antifungal activity against *Candida albicans* and *Aspergillus niger* was screened by the method of serial dilutions.

The toxicity of the obtained compounds was predicted using the online program GUSAR. The antioxidant potential of 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles was evaluated using the rapid DPPH radical inhibition method. **Key words:** 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]thiazoles, condensation reaction, antioxidant activity, antimicrobial activity, acute toxicity prediction.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ІМІДАЗО[2,1-<i>b</i>][1,3]ТІАЗОЛІВ (літературний огляд)	8
1.1 Хімічні перетворення імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]-тіазолів	8
1.2 Хімічні перетворення дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазол-5(6H)-онів	10
1.3 Хімічні перетворення бензімідазо[2,1- <i>b</i>][1,3]тіазолів	12
1.4 Медико-біологічний потенціал (бенз)імідазо[2,1- <i>b</i>]тіазолів	14
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 2-АРИЛІДЕН-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-<i>b</i>]ТІАЗОЛІВ (обговорення результатів)	18
2.1. Синтез 5,6-дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>]тіазол-3(2H)-ону	18
2.2. Синтез 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>]тіазолів	21
2.3. Оцінка антиоксидантної активності 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>]-тіазолів	29
2.4 Оцінка антимікробної активності 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1- <i>b</i>]-тіазолів	31
2.5. Прогнозування гострої токсичності 2-ариліден-5,6-дигідро-імідазо[2,1- <i>b</i>]тіазолів	32
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	34
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.	34
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.	34
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.	36
3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.4.	36
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	39
ДОДАТОК А	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

NBS – *N*-бромосукцинімід

PTSA – *p*-толїлсульфокислота

TMSCN – триметансилїлціанїд

PPA – поліфосфорна кислота

DBU – діазабїциклоундецен

DMF, ДМФА – *N,N*-диметилформамїд

DPPII – 2,2-дифенїл-1-пїкрїлгїдразил

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

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

ДМСО- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

δ – хїмічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

J – константа спїн-спїнової взаємодїї

т.топл – температура топлєння

ВСТУП

Актуальність теми. В хімічному просторі конденсованих азотовмісних сполук важливе місце займають похідні привілейованої в медичній хімії імідазо[2,1-*b*]тіазольної системи, які характеризуються потужним спектром біологічної дії. Зокрема, імідазотіазольне ядро є ключовою субодиницею структури антигельмінтного та імуномодельного препарату Левімазол Левамизол [1] та потенційного протиракового агента Квізартініб [2], який продемонстрував хорошу активність при гострому мієлоїдному лейкозі. Крім цього, імідазотіазольний мотив входить до складу анксиолітичного агента WAY-181187 (SAX-187 [3], антинеопластичного агента піфітрин-β [4], а також сполук із вираженою антимікробною, протівірусною та нейропротекторною активностями [5]. Саме протягом двох останніх десятиліть спостерігається значний інтерес до гідрованих аналогів імідазотіазолів, зокрема, 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів, серед яких знайдено протимікробні [6] та протівірусні агенти протигрибковою [7], тощо.

Мета і завдання даної роботи: здійснити синтез 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів реакцією циклоконденсації 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону з ароматичними альдегідами, а також оцінити їхню антиоксидантну та протимікробну дію.

Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати наступні завдання:

- дослідження здатності сполук пригнічувати радикали 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (DPPH);
- визначення антимікробної активності за величиною мінімальної бактеріостатичної (МБсК) чи фунгістатичної концентрації (МФсК) щодо грибів *Candida albicans* ATCC 885/653, *Aspergillus niger* К 9, грам-позитивних бактерій *Staphylococcus aureus* 25923 та грам-негативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928.

Об'єкти дослідження – (Z)-2-(4-гідроксибензиліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он, (Z)-4-((3-оксо-5,6-дигідроімідазо[2,1-

b]тіазол-2(3*H*)-іліден)метил)бензойна кислота, (Z)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он.

Предмет дослідження – реакції циклоконденсації, ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз, аналіз інгібування DPPH, аналіз чутливості синтезованих сполук до бактерій *Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 і *Escherichia coli* ATCC 25928 та грибів роду *Candida albicans* ATCC 885/653, *Aspergillus niger* K 9.

Елементи наукової новизни – вперше синтезовано серію 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів, структури яких підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. З використанням методу інгібування радикалів DPPH проведено скринінг антиоксидантної активності синтезованих похідних. Методом серійних розведень визначено мінімальні концентрації сполук, за яких вони інгібують ріст бактерій та грибів.

Апробація результатів та публікацій: результати роботи були опубліковані в журналі «ScienceRise: Pharmaceutical Science» № 2 (54) 2025 «Synthesis and biological activity of 2-arylidene-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*] thiazoles and 6,7-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimines» та були представлені на 85 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації» (м. Запоріжжя, 2025).

РОЗДІЛ 1. ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛІВ ТА ЇХ АНАЛОГІВ (літературний огляд)

1.1. Хімічні перетворення імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3(2*H*)-онів

Найпоширенішим та найефективнішим методом модифікації частково гідрованих імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів є конденсація Кневенагеля. Так, для синтезу низки 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3-онів **3** реакцію реалізовували шляхом кип'ятіння 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **1** із (гетеро)ароматичними альдегідами **2** у розчині оцтової кислоти та за присутності безводного натрій ацетату як основи (схема 1) [8].

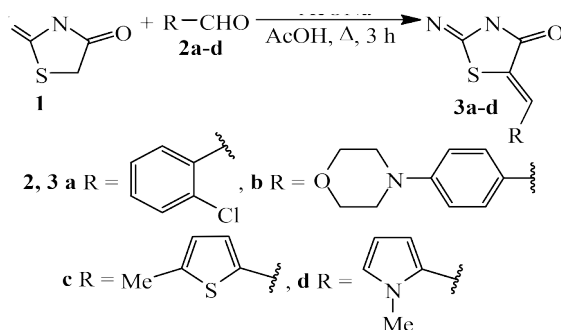


Схема 1.

2-Ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3(2*H*)-они **3** виявилися зручними субстратами для синтезу серії (9*Z*)-9-ариліден-3-(2,6-дихлорфеніл)-5,6-дигідро[1,3]тіазоло[2',3':2,3]імідазо[1,2-*d*][1,2,4]оксадіазол-8(9*H*)-онів **5**. Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання сполук **3** із арилнітрилоксидом **4** при кип'ятінні у розчині діоксану протягом 24 год приводить до утворення продуктів **6** з виходами 52-63% (схема 2) [9].

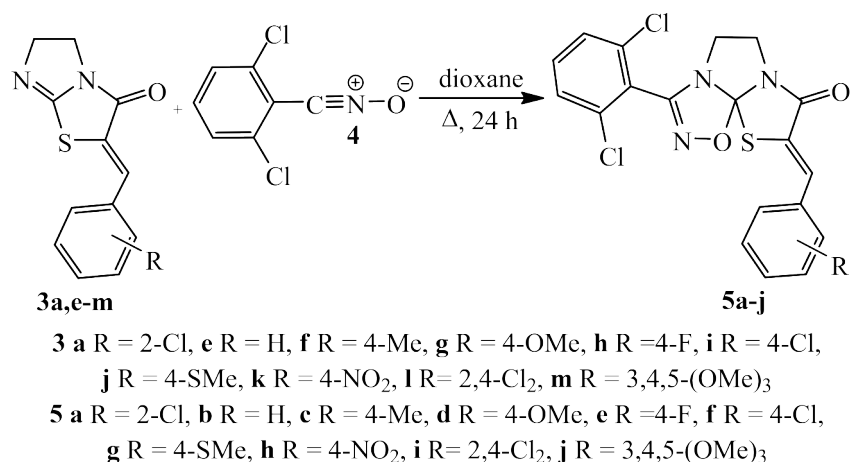


Схема 2.

Автори праці [10] вдало використали 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*] [1,3]тіазол-3(2*H*)-они **3** у каскадній реакції з гідроксиламіном для отримання 3-арил-2,3,6,7-тетрагідроімідазо[2,1-*b*]тіазоло[5,4-*d*]ізоксазолів **6** (схема 3).

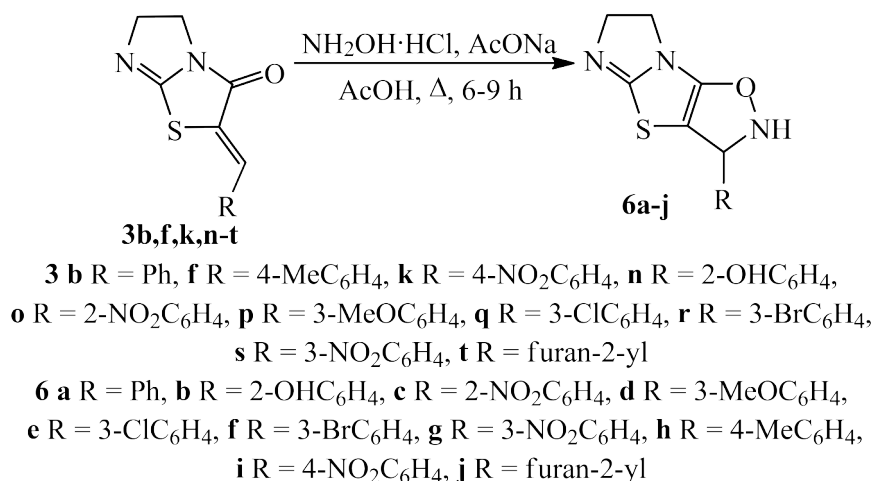


Схема 3.

В свою чергу, ефективний варіант синтезу 2-*R*-3-арил-3,3*a*,6,7-тетрагідро-2*H*-імідазо[2,1-*b*]піразоло[3,4-*d*]тіазолів **8** розроблено на основі конденсації 2-ариліден-5,6-дигідроімідазотіазол-3-онів **3** з гідразин гідратом або 2,4-динітрофенілгідразином **7a,b** в присутності безводного NaOAc у крижаній оцтовій кислоті (схема 4) [7].

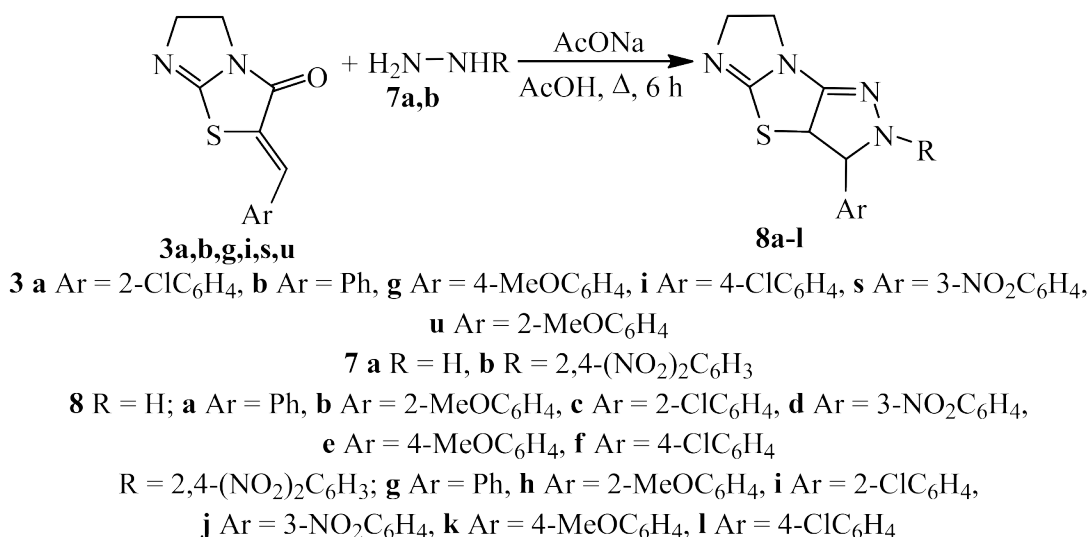


Схема 4.

1.2. Хімічні перетворення дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-онів

Конденсацію за Кневенагелем також вдало використано для отримання невеликої бібліотеки 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(*H*)-онів **11**. Так, реакція 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону **9** із ароматичними альдегідами **10** в оцтовій кислоті у присутності безводного NaOAc протікає стереоселективно з утворенням цільових продуктів у вигляді (*Z*)-ізомерів (схема 5) [11].

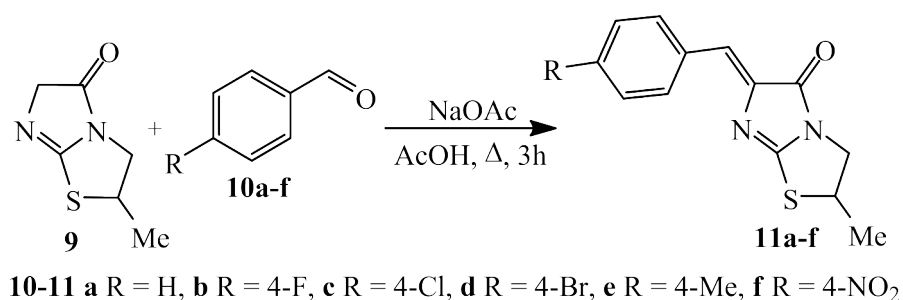


Схема 5.

Знайдено, що реакція 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазолу **9** з рядом аліфатичних та ароматичних первинних та вторинних амінів **12**, проведена при кімнатній температурі (для **12a-c,e**) або кип'ятінні у 1,4-діоксані (для **12d**), приводить до розкриття імідазолонового кільця і утворення 2-[(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміно]ацетамідів **13** (схема 6) [12].

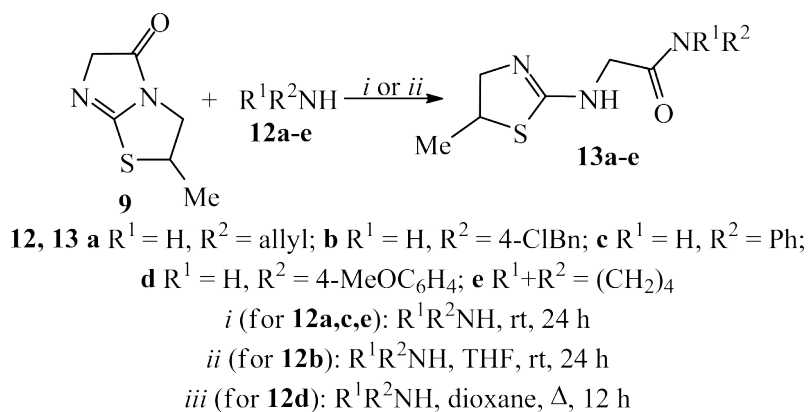


Схема 6.

Автори роботи [13] у конденсації Кневенагеля з ароматичними альдегідами **10** опробували 6,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3,5(2*H*,6*H*)-діон **14** з отриманням 2-ариліден-6,6-дифенілімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-3,5(2*H*,6*H*)-діонів **15**. Останні введено у циклоконденсацію з гідразин гідратом з утворенням трициклічної системи **16**, подальше бромування якої бромалкоксифталімідом **17** у присутності піридину в середовищі етанолу привело до похідних **18** (схема 7).

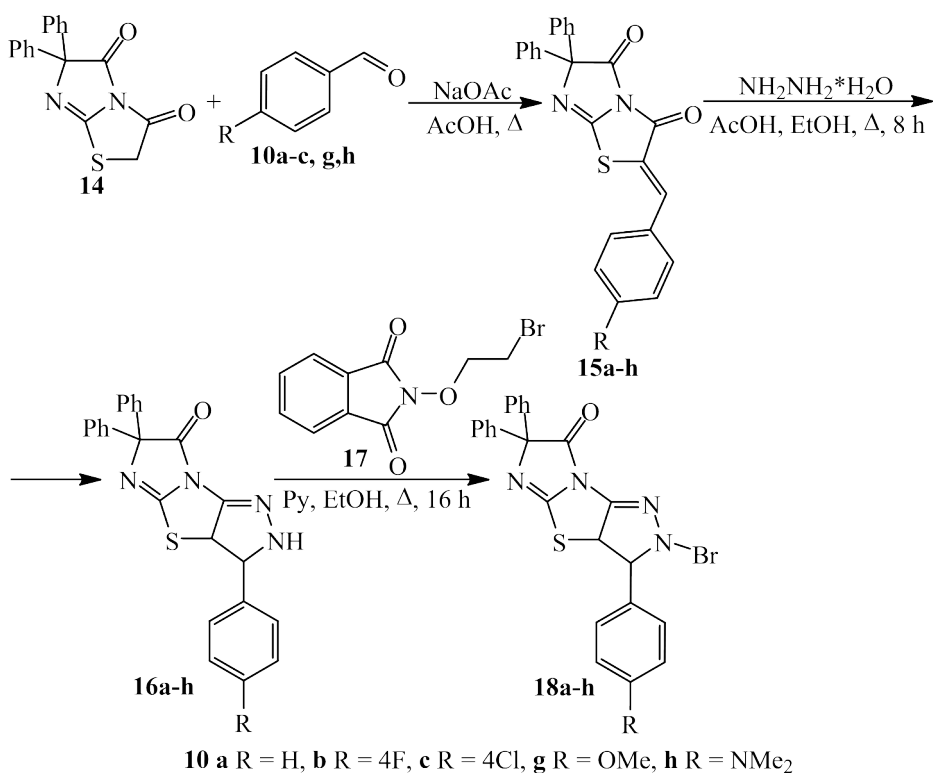


Схема 7.

1.3. Хімічні перетворення бензімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів

В праці [14] описано зручний метод синтезу 2-(1*H*-бенз[*d*]імідазол-2-ілтіо)-*N*-заміщених ацетамідів **21** шляхом гідролізу тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3(2*H*)-ону **19a** *o*-заміщеними анілінами **20** в киплячому етанолі (схема 8).

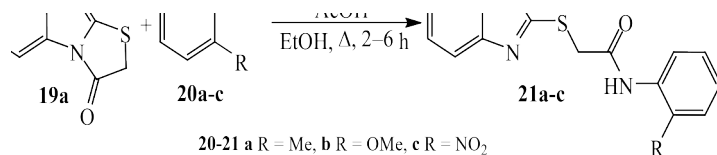


Схема 8.

Тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3(2*H*)-они **19** виявилися вдалим субстратами для синтезу низки піперазинових похідних (бензімідазол-2-ілтіо)оцтової кислоти **23**, шляхом гідролізу відповідними *N*-монозаміщеними піперазинами у спиртовому розчині. Варто відмітити, що у випадку реакції незаміщеного тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3(2*H*)-ону **19a** та його 6-метилзаміщеного аналога **19b** з піперазином **22a** отримано відповідні 1,4-біс[(1*H*-бенз[*d*]імідазол-2-ілтіо)ацетил]піперазини **24** (схема 9) [15], [16].

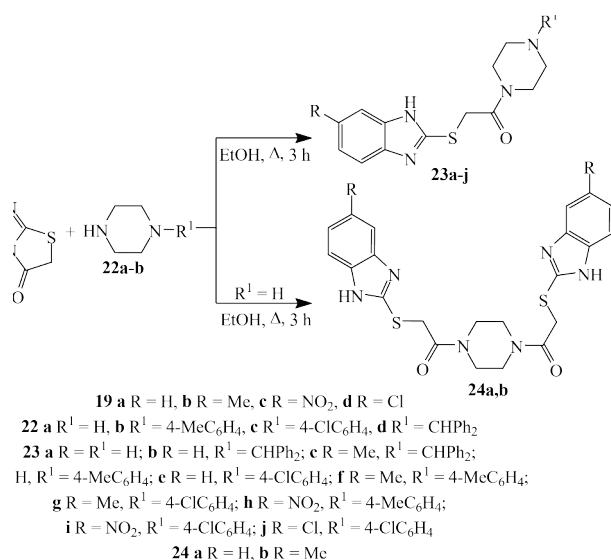


Схема 9.

Відомим методом модифікації тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3(2*H*)-ону **19a** є реакція аліфатичного діазотування, що легко реалізується шляхом взаємодією

вихідної сполуки з 3-феніл-1*H*-піразол-5-діазоній хлоридом **25a** та 1*H*-1,2,4-триазол-5-діазоній нітратом **25b** з утворенням відповідних гідразонів **26**. Аналогічним чином калієва сіль вихідної сполуки реагує з хлорацетилацетоном **29a** та етилхлорацетоацетатом **29b** з утворенням похідних 1,3-тіазолу **30a** та **30b**. З гідразоніл хлоридами **27a-e** за тих самих умов утворюються похідні 1,3,4-тіадіазолу **28a-e**. (Схема 10) [6].

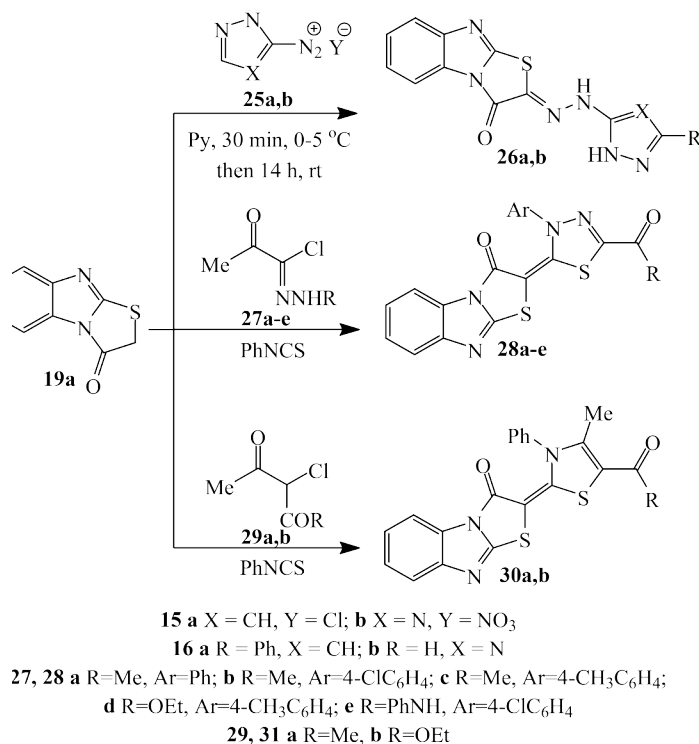


Схема 10.

Конденсація за Кневенагелем є зручним та ефективним способом хімічної модифікації бензімідазотіазольного ядра. Так, при взаємодії тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3(2*H*)-онів **19a,b** з 1,3-бензодіоксил 5-карбальдегідом **31a** та індол-3-карбальдегідом **31b** у спирті за каталітичних кількостей піридину цільові продукти отримано сумішшю двох регіоізомерів — 6- і 7-заміщених похідних у співвідношенні 1:1 **32a-d** та **33a-d** відповідно (схема 11) [17].



Схема 11.

У роботі [18] (Z)-2-арилметиліден-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-они **34** вдало використані у сульфа-Міхаеля/альдольній каскадній реакції для синтезу спіропохідних. Встановлено, що взаємодія сполук **34a-k** з 1,4-дитіан-2,5-діолом **35** відбувається в розчині спирту у присутності DBU за кімнатної температури та приводить до цільових 2-арил-4-гідроксиспіро{бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-2,3-тіолан}-3-они **36** (схема 12).

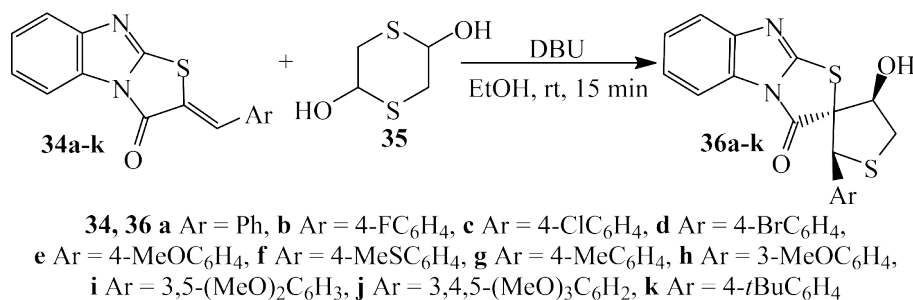
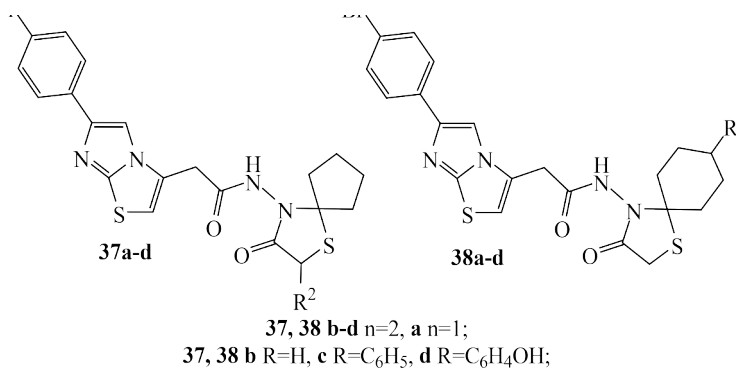


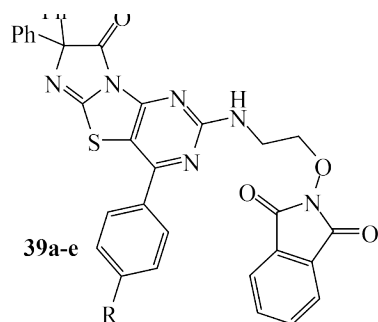
Схема 12.

1.4. Медико-біологічний потенціал (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазолів

Противірусний аналіз показав, що сполука **37d**, похідна імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу, була досить ефективною проти котячого коронавірусу в клітинах CRFK та вірусу котячого герпесу. Була зафіксована антимікобактеріальна активність сполук **37a-c** проти *Mycobacterium tuberculosis*, що стала основою для подальшої структурної оптимізації з метою отримання нових перспективних та більш потужних противірусних та протитуберкульозних засобів [19].

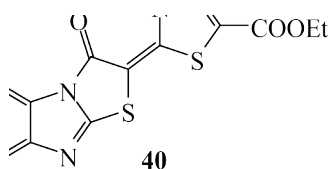


Крім цього, *in vitro* на антибактеріальну активність протестовано сполуки **39a-e**, яку оцінювали по відношенню до чотирьох штамів бактерій, а саме, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus mirabilis* та *Pseudomonas aeruginosa*. Серія сполук проявляє активність від помірної до сильної відносно *E. coli* та *P. aeruginosa*. Сполука **39b** виявила найбільш потужну інгібуючу дію проти *E. Coli*, тоді як **39c** проти *P. Aeruginosa* [13].

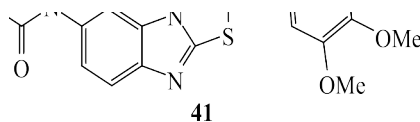


Cl, b R = H, c R = F, d R = OMe, e R = NMe

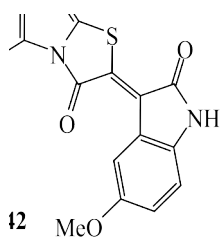
Встановлено, що (Z)-етил 4-метил-2-(3-оксобенз[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол-2(3H)-іліден)-3-феніл-2,3-дигідротіазол-5-карбоксилат **40** продемонстрував помірну антимікробну дію проти *Syncephalastrum racemosum*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Bacillus subtilis*. Крім того, був помічений незначний вплив на інгібування росту бактерій вишу *Candida albicans* [6].



Сполука **41** була розроблена як подвійний протипухлинний та радіосенсибілізуючий агент. Під час досліджень вона виявила потужну цитотоксичну активність на ракових клітинах НСТ-116, вищу ніж порівняльна речовина – камптотецин (СРТ). Водночас сполука **41** може регулювати радіосенсибілізуючу активність клітин (НСТ-116) [20].

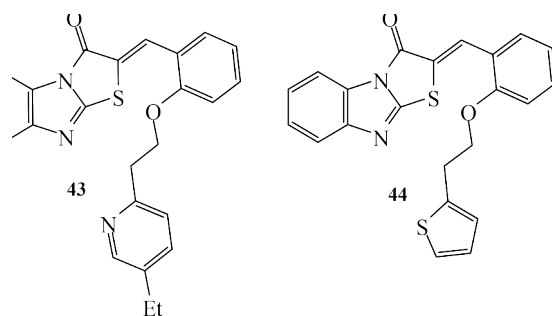


Досліджувалася антипроліферативна активність серії тіазоло[3,2-*a*]бензімідазолон-ізатин кон'югатів з двома лініями клітин найбільш часто діагностованого пухлинного захворювання у жінок – раку молочної залози. Сполука **42** виявилася найактивнішим похідним щодо клітин MDA-MB-231 та MCF-7 [21].

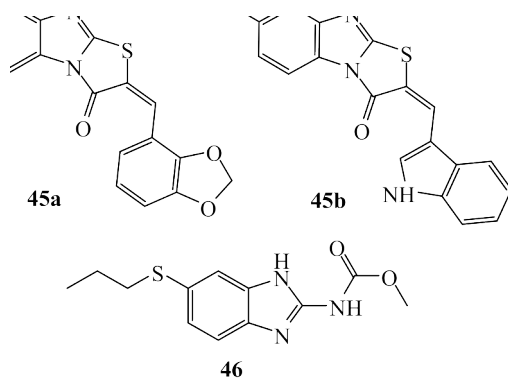


На прикладі похідних бензімідазотіазолів вивчали взаємозв'язок, що базується на схожості їх молекулярного скелету до препарату піоглітазону, сполуки, яка в даний час використовується для лікування цукрового діабету 2 типу. Серед синтезованих сполук **43** та **44** показали багатообіцяючу афінність

зв'язування з рецепторами та є перспективними кандидатами для подальших досліджень у хіміотерапії діабету [22].



In vitro та *in vivo* протестовано ряд бензімідазотіазолів відносно *Trichinella spiralis*. Ефективність сполук **45a,b** в кишковій фазі трихінельозу становила 100%, а в м'язовій фазі – 88% та 80% відповідно [23]. Також результати тесту на гепатотоксичність показали, що сполуки **45a** та **45b** мають гепатотоксичність, порівнянну з альбендазолом **46**.



РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

2-АРИЛІДЕН-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛІВ

(обговорення результатів)

Гетероциклічні сполуки класу імідазотіазолів привертають значну увагу дослідників завдяки їхній високій біологічній активності та широким можливостям модифікації структури для створення нових фармакологічно перспективних молекул. Зокрема, 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он є важливою структурною основою для розробки потенційних лікарських засобів [24].

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

Аналіз літературних джерел продемонстрував, що найбільш оптимальним методом одержання вихідної сполуки **3** є циклоконденсація імідазолідин-2-тіону **1** з метил 2-бромацетатом **2** з утворенням проміжного гідроброміду **A**. Подальшою обробкою останнього еквівалентною кількістю NaHCO₃ у суміші розчинників ацетон-вода отримано цільовий 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **3** з виходом 70%.

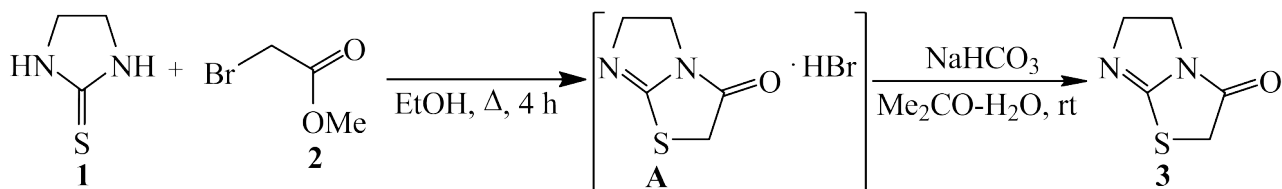


Схема 2.1.1.

Склад та структура синтезованого 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **3** надійно підтверджені комплексним фізико-хімічним дослідженням, зокрема, даними ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії.

Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону 3.

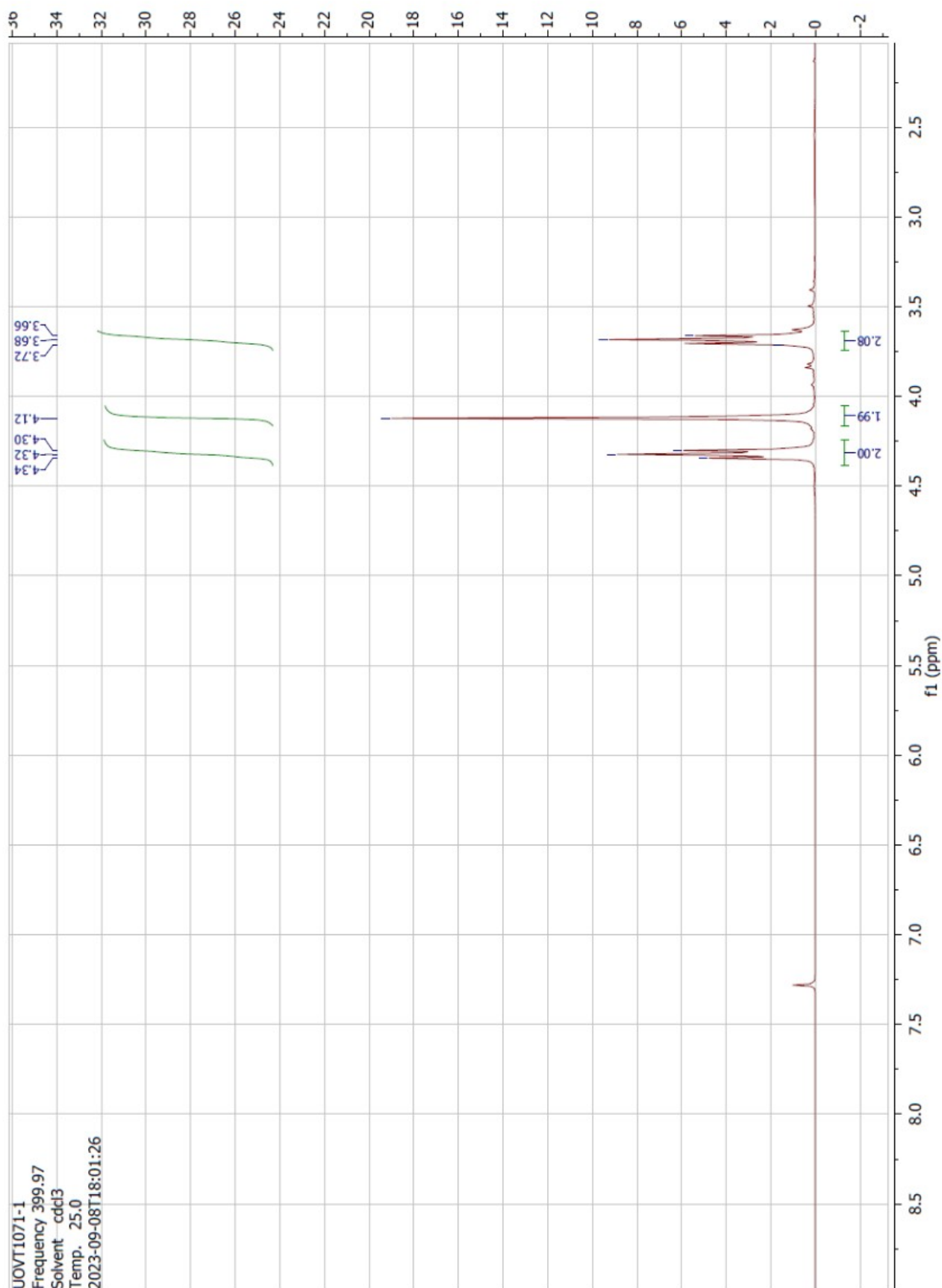
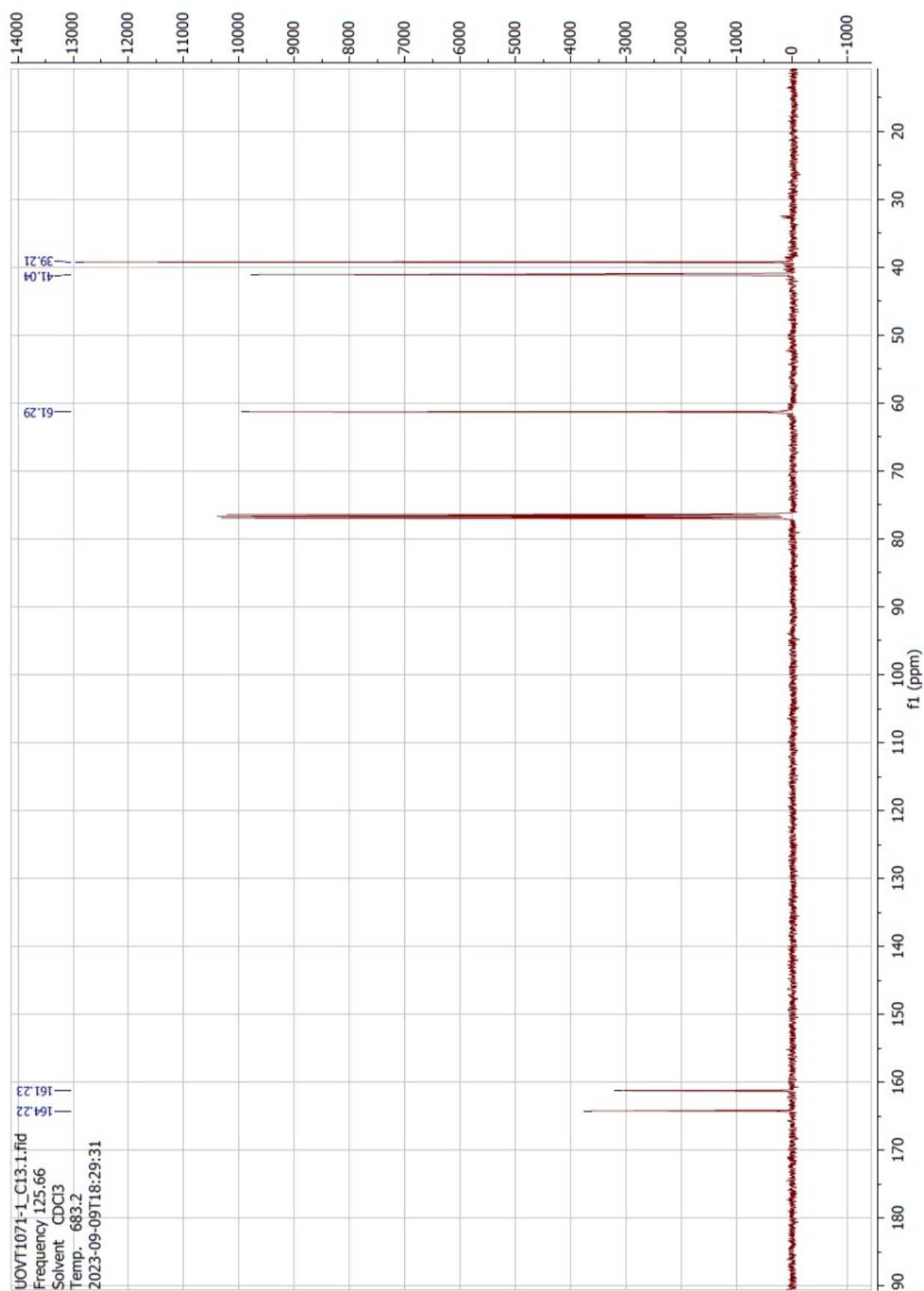


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C 5,6-дигідрімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону 3.



2.2. Синтез 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів

Детальний аналіз літературних джерел засвідчив, що реакція конденсації 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону з (гетеро)ароматичними альдегідами є ефективним інструментом для спрямованої структурної модифікації імідазотіазольного ядра. Важливим аспектом є можливість варіювання арильних замісників, що забезпечує синтез сполук з різними властивостями, зокрема біологічною активністю.

Виходячи з вищевикладеного, було раціональним запропонувати загальну методику для синтезу ряду імідазо[2,1-*b*]тіазолів шляхом циклоконденсації 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону з ароматичними альдегідами **4a-c**. Експериментально встановлено, що при нагріванні 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону **3** з 3-гідроксибензальдегідом **4a**, 4-карбоксибензальдегідом **4b** та ваніліном **4c** у присутності натрію ацетату в розчині оцтової кислоти протягом 3 годин відбувається процес конденсації, що приводить до утворення цільових продуктів **5a-c** з виходами 62-81% (схема 2.1.1).

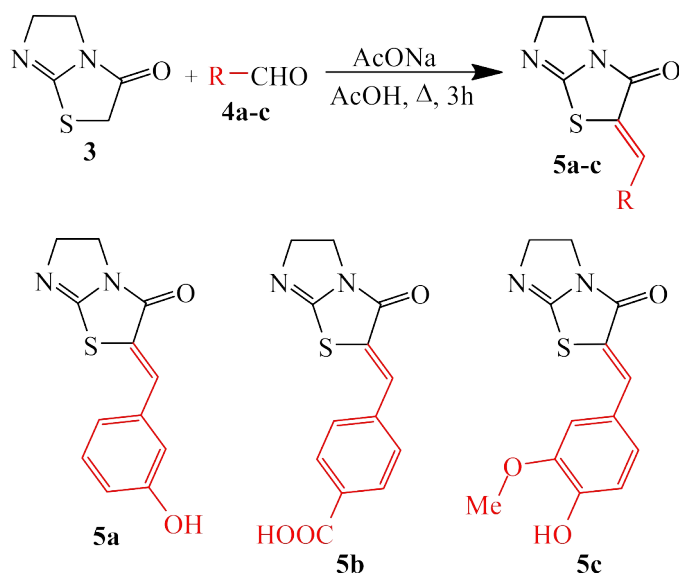


Схема 2.2.1.

Склад і структура синтезованих 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** були достовірно встановлені завдяки комплексному фізико-хімічному дослідженню, зокрема, за допомогою даних ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також результатів елементного аналізу. Згідно з цими даними, утворення продуктів конденсації

підтверджується появою сигналу групи CH= , який у ^1H ЯМР-спектрах спостерігається у вигляді синглету в діапазоні 7.54-9.81 м.ч., а у ^{13}C ЯМР-спектрах – у межах 130.28-137.62 м.ч. Крім цього у спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C присутні сигнали ароматичного ядра.

Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(3-гідроксибензиліден)-5,6-дигідро-
імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **5a**.

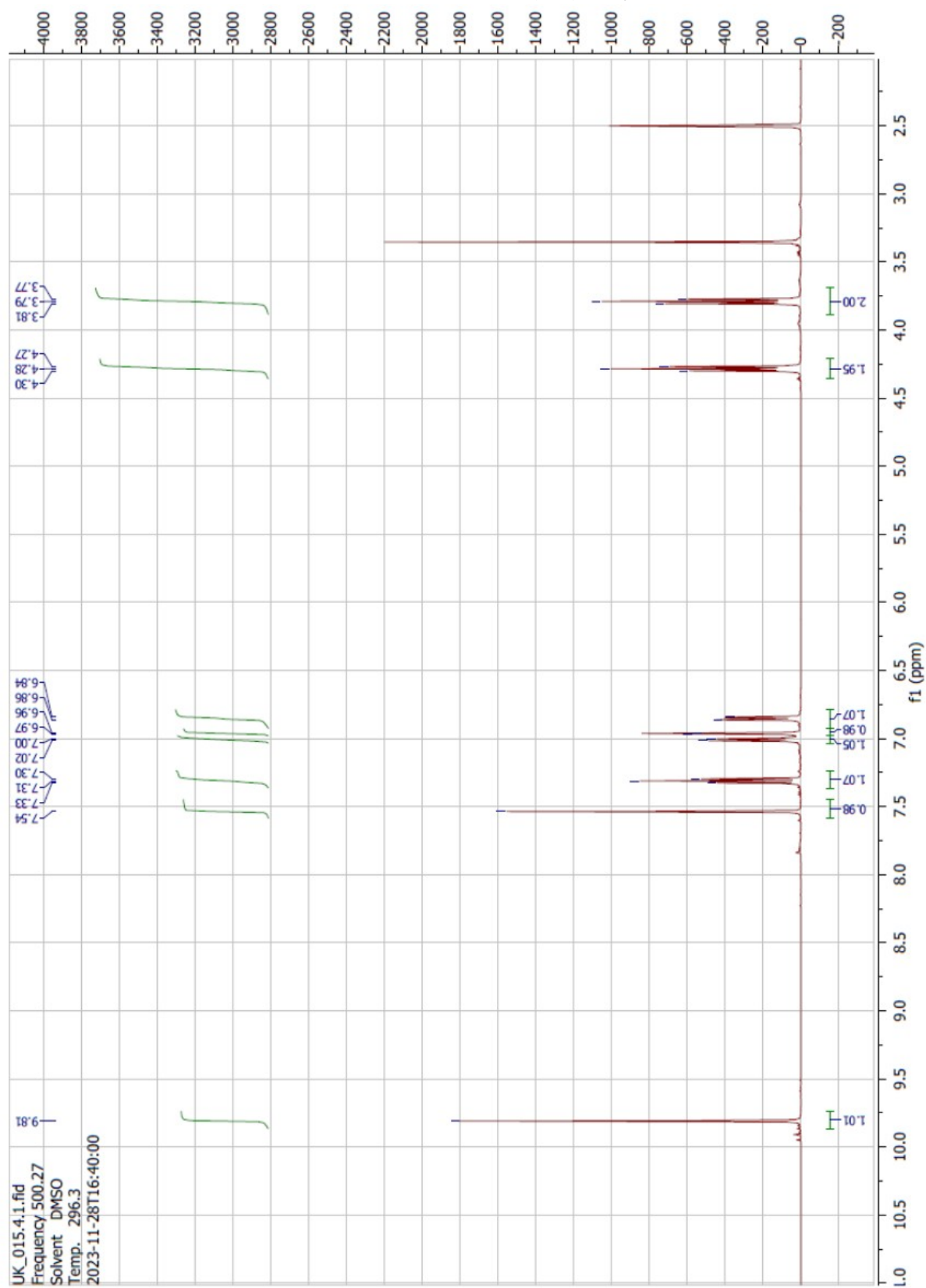


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C (Z)-2-(3-гідроксибензиліден)-5,6-дигідро-
імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **5a**.

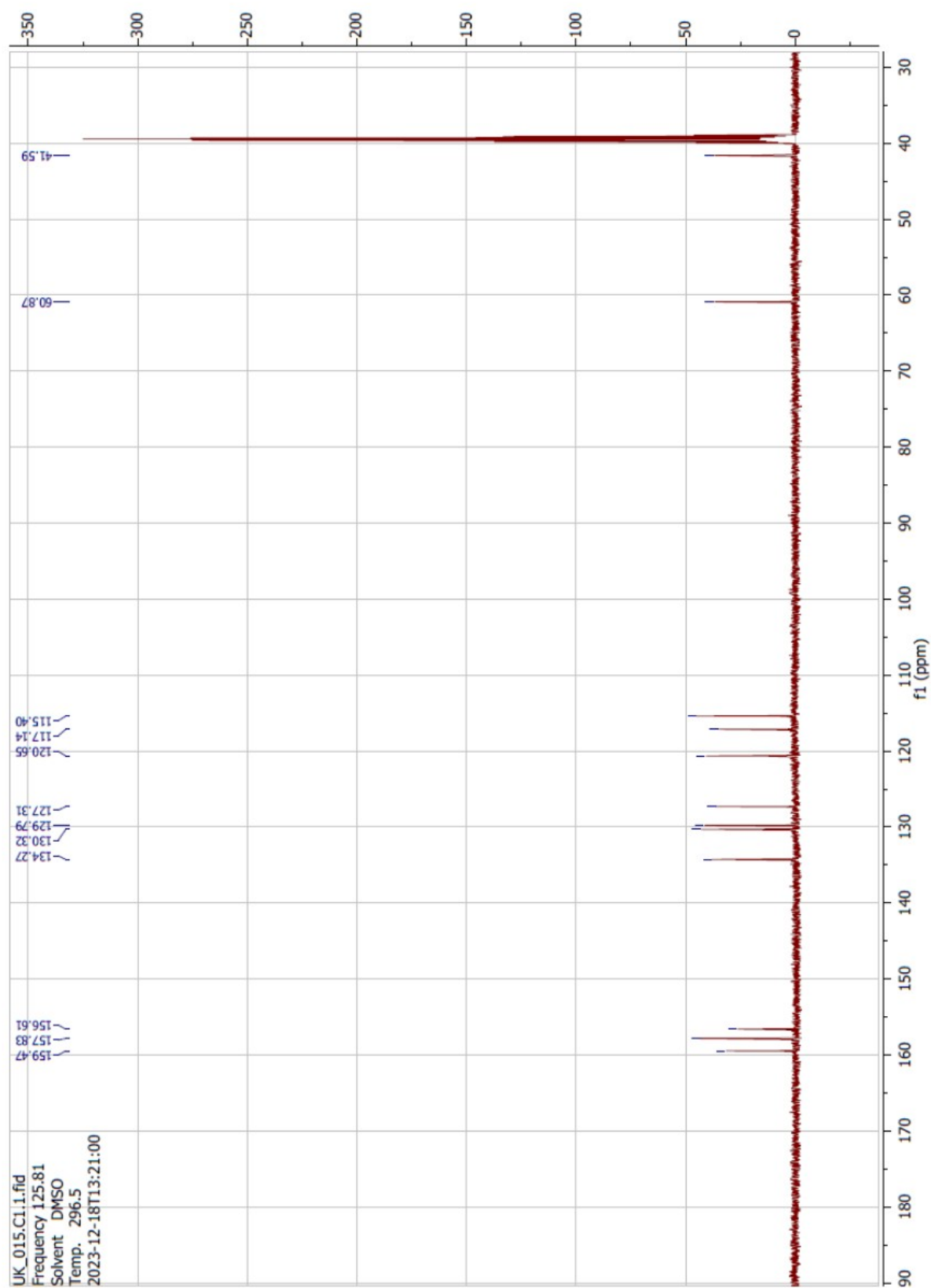


Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H (*Z*)-4-{(3-оксо-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-2(3*H*)-іліден)метил}бензойної кислоти **5b**.

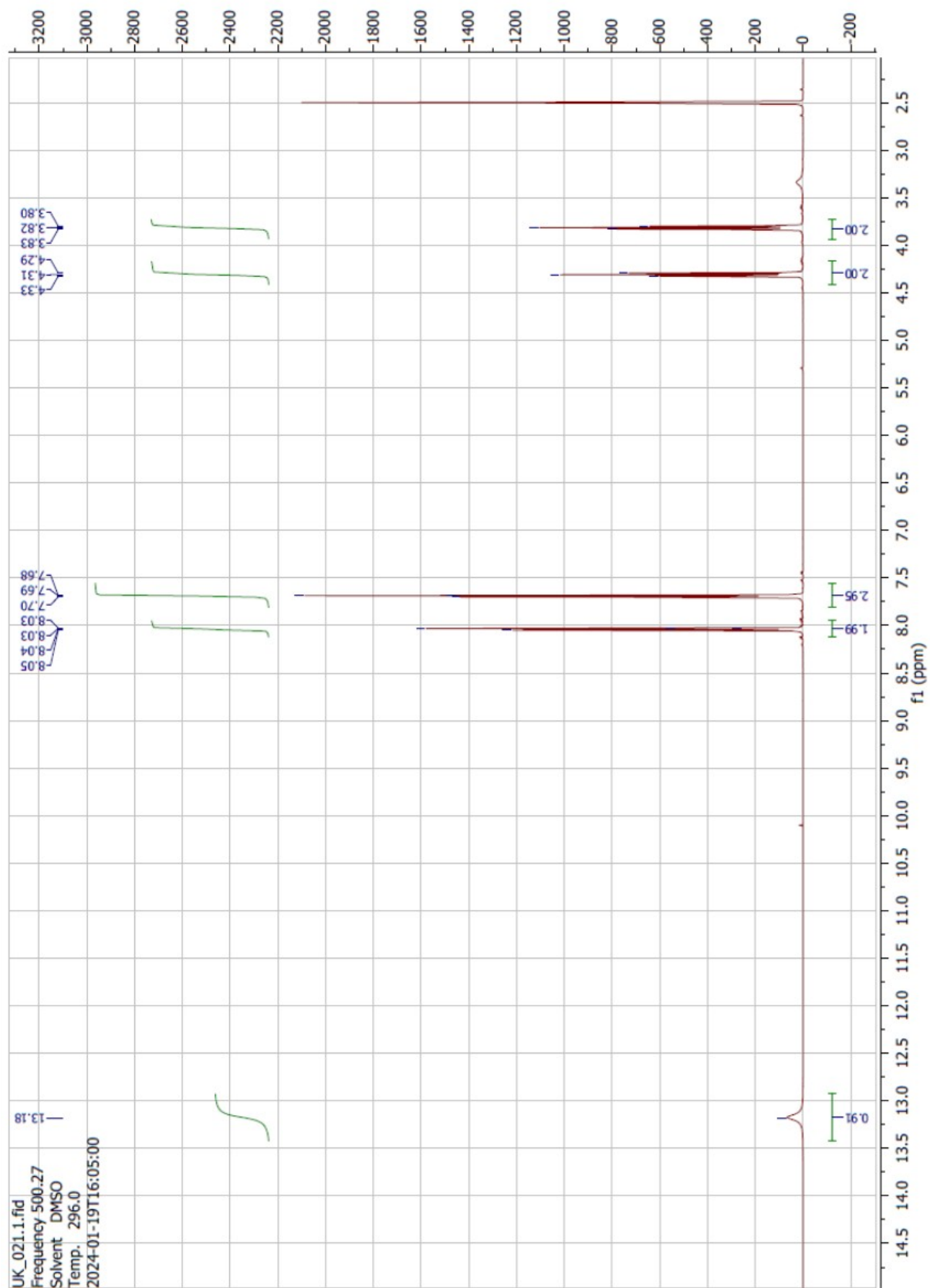


Рис. 6. Спектр ЯМР ^{13}C (Z)-4-{(3-оксо-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-2(3*H*)-
іліден)метил}бензойної кислоти **5b**

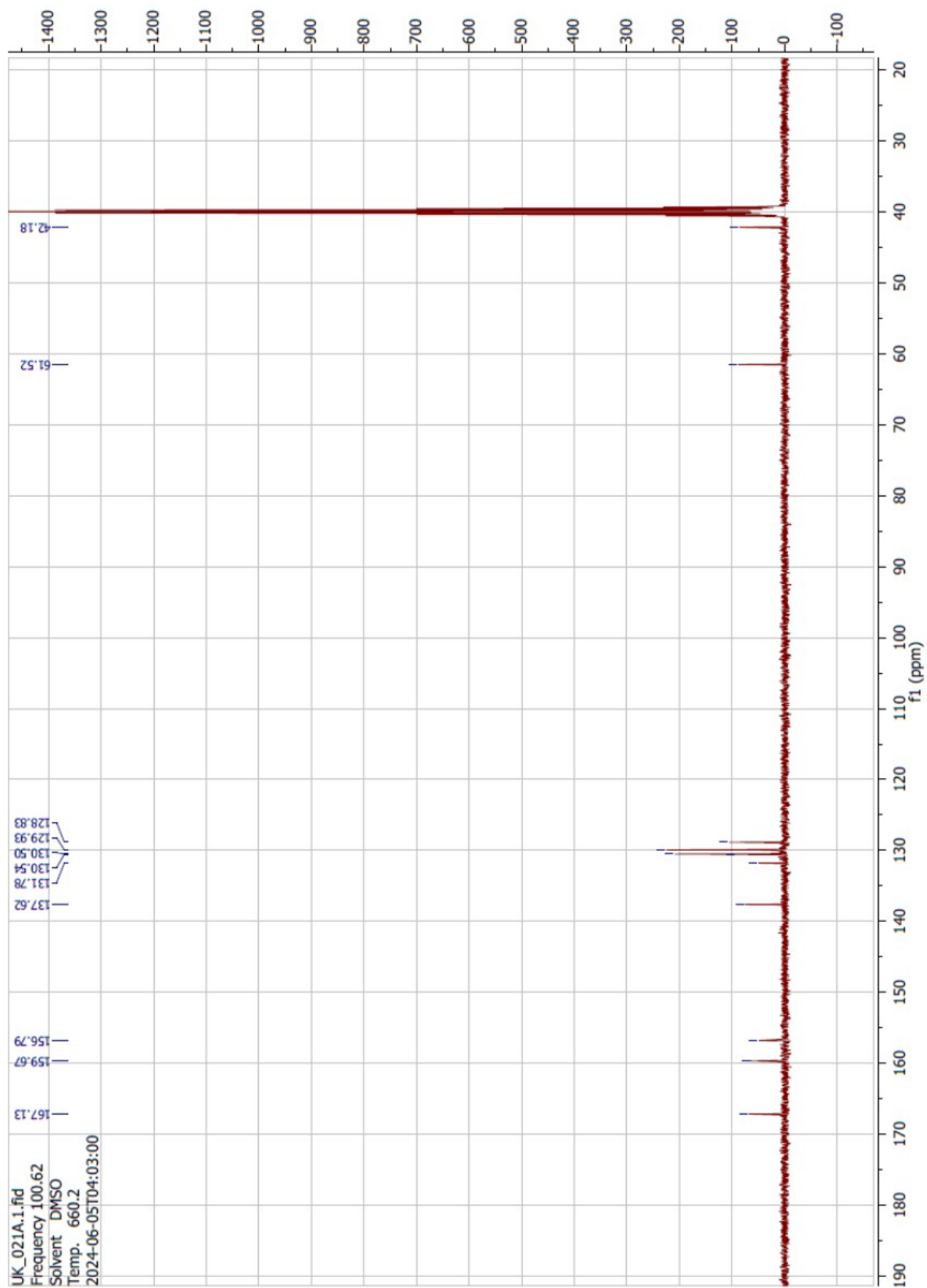


Рис. 7. Спектр ЯМР ^1H (Z)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **5c**.

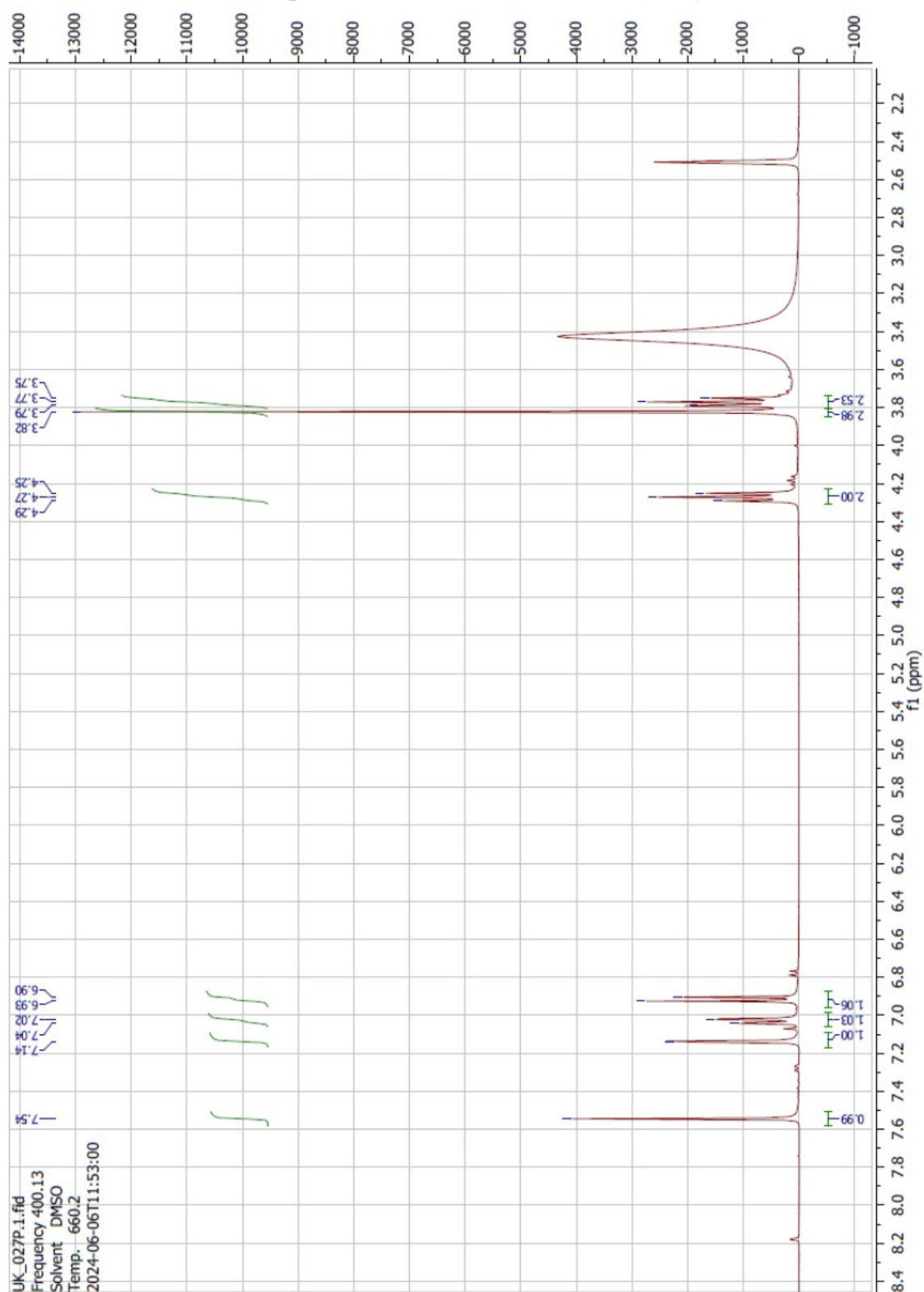
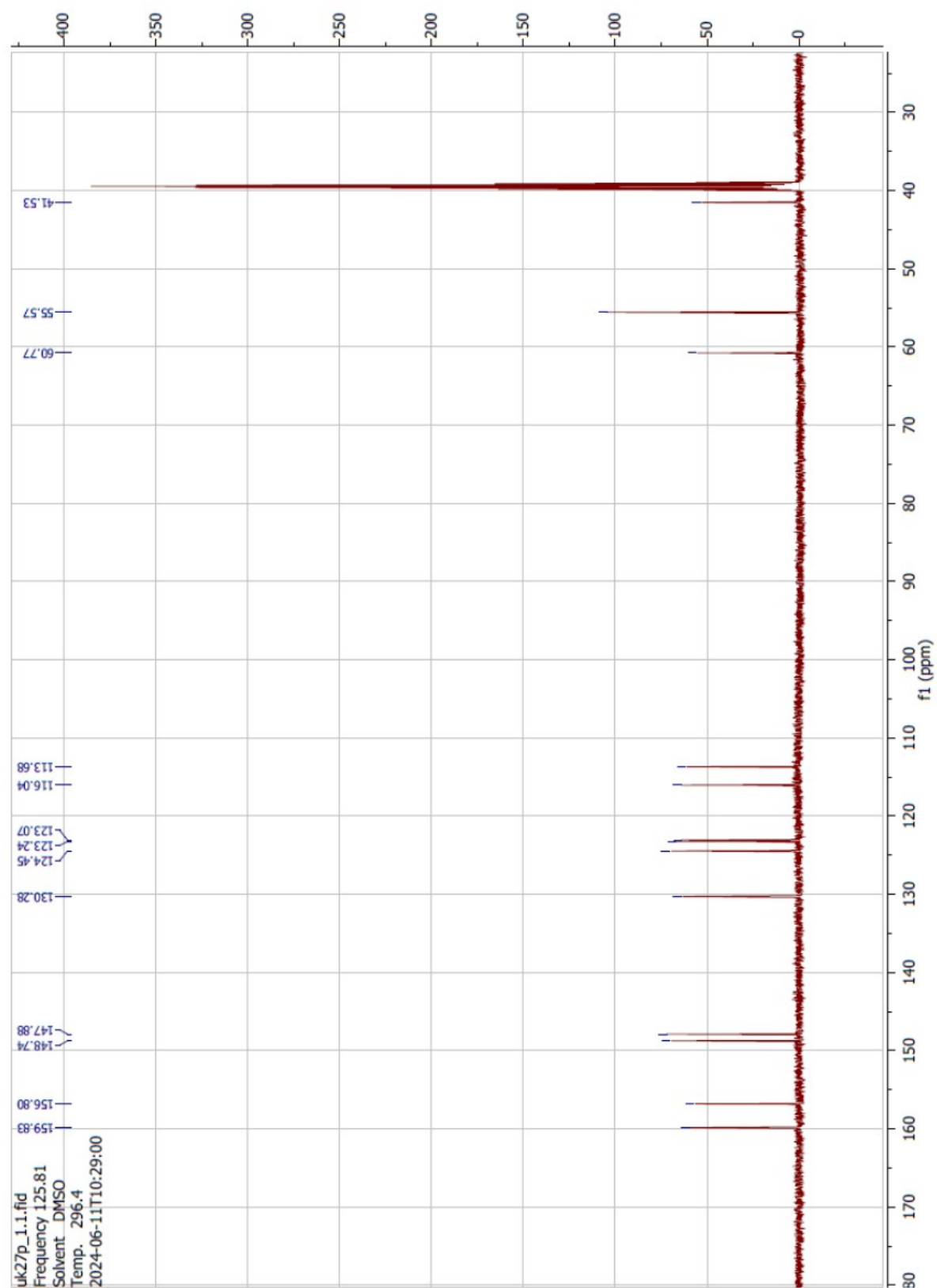


Рис. 8. Спектр ЯМР ^{13}C (*Z*)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **5с**.



2.3. Оцінка антиоксидантної активності 2-ариліден-5,6-дигідро-імідазо[2,1-*b*]тіазолів

Метод DPPH є зручним та швидким підходом для скринінгу активності досліджуваних сполук щодо інгібування радикалів, що робить його корисним при оцінці нових синтезованих речовин як потенційних антиоксидантних засобів. Результати дозволяють оцінити ефективність отриманих сполук у нейтралізації вільних радикалів, що є важливим для розробки нових лікарських засобів.

Оцінка антиоксидантної активності 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** засвідчила, що вони здатні інгібувати 42-88% радикалів DPPH (рис. 9). Найвищою антиоксидантною активністю згідно дослідження характеризується (Z)-2-(4-гідрокси-3-метоксибензиліден)-5,6-дигідро-імідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-он **5c**, який здатний поглинати 88% радикалів та може розглядатися як потенційний антиоксидант для поглиблених фармакологічних досліджень.

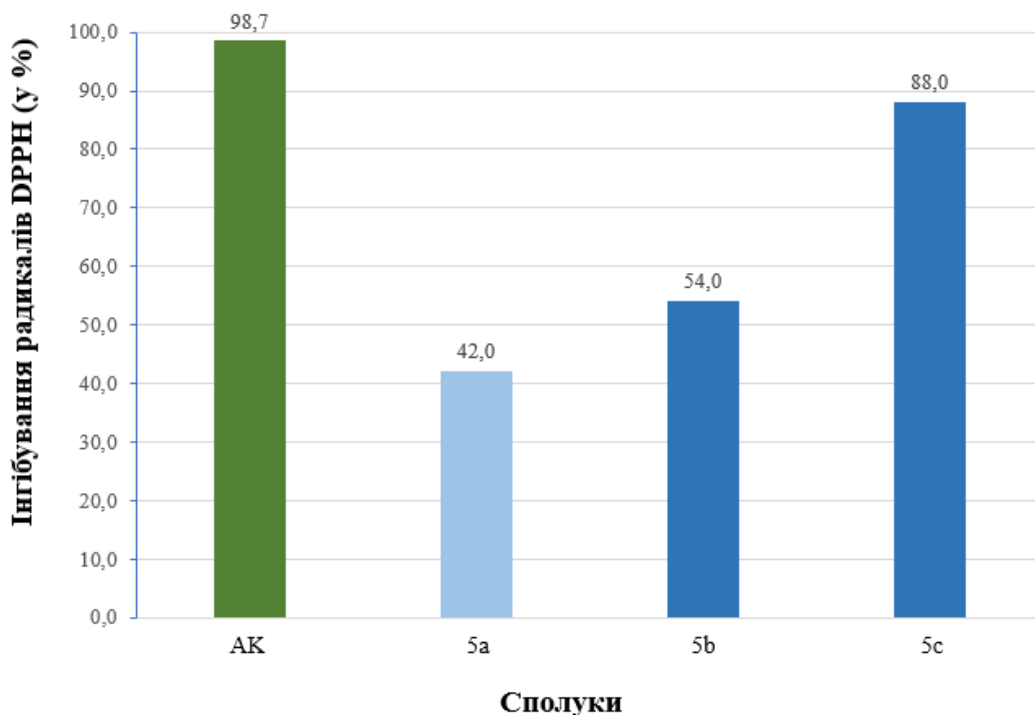


Рис. 9. Інгібування DPPH радикалів 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо-[2,1-*b*][1,3]тіазолами **5a-c** за концентрації 5 *mM*.

Аналіз взаємозалежності «структура-активність» продемонстрував суттєвий вплив природи ариліденового замісника на антиоксидантну активність похідних **5a-c**. Так, сполука **5c**, що містить у структурі ваніліденовий фрагмент, відзначається найвищою антирадикальною дією. Дещо нижчий показник інгібування радикалів продемонструвала похідна **5b** із фрагментом бензойної кислоти. Натомість, 3-гідроксибензиліденпохідне **5a** поглинає лише 42% радикалів.

Наглядно узагальнюючий вплив ариліденових фрагментів у 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолонах на антирадикальну активність продемонстровано на рис. 10.

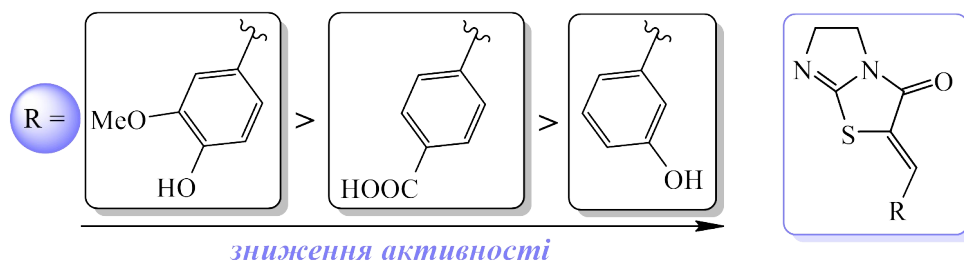


Рис. 10. Взаємозв'язок «структура-активність» 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолами **5a-c**.

2.4. Оцінка протимікробної активності 2-ариліден-5,6-дигідро-імідазо[2,1-*b*]тіазолів

У зв'язку із зростанням рівня антибіотикорезистентності та появою нових патогенних штамів, пошук нових підходів до лікування інфекцій, спричинених резистентними мікроорганізмами, та створення безпечних і вискоєфективних антимікробних препаратів залишається одним із ключових напрямів сучасної медичної хімії.

З огляду на зазначене, для синтезованих 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** досліджено антибактеріальну та протигрибкову активність, які визначали за значеннями мінімальної бактеріостатичної (МБсК) та фунгістатичної концентрацій (МФсК) відносно низки мікроорганізмів, а саме: бактерій *Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928, а також грибів *Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K 9.

Таблиця 1.
Антибактеріальна та протигрибкова активність 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c**.

Сполуки	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>E. coli</i> ATCC 25928		<i>C. albicans</i> ATCC 885/653		<i>A. niger</i> K 9	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
5a	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	125	62.5	125
5b	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25	31.25	62.5	62.5	125
5c	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	125
К-ль*	7.81	7.81	3.9	3.9	7.81	7.81	1.95	7.81	3.9	7.81

* - Декасан (розчин декаметоксину 0,2 мг/мл) виробництва «Юрія-Фарм»

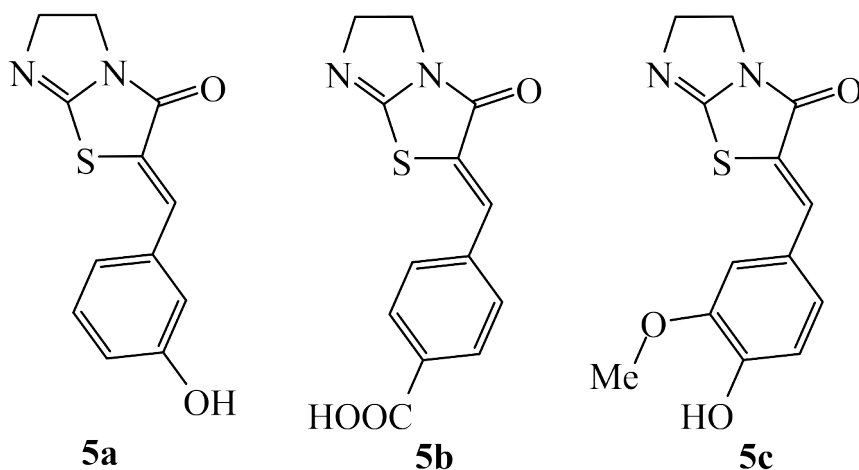
Показники проведеного біоскринінгу свідчать, що 2-ариліден-5,6-дигідро-імідазо[2,1-*b*]тіазоли **5a-c** характеризуються протимікробною дією в діапазоні

концентрацій 31.25-125 мкг/мл (табл. 1). Так, сполука **5b** продемонструвала найнижчі значення МБсК (31.25 мкг/мл) проти бактерій *Escherichia coli* ATCC 25928 та МФсК (31.25 мкг/мл) відносно штаму грибів *Candida albicans* ATCC 885/65. Крім цього похідна **5c** також пригнічує ріс грибів *Candida albicans* ATCC 885/65 за концентрації 31.25 мкг/мл.

2.5. Прогнозування гострої токсичності 2-ариліден-5,6-дигідро-імідазо[2,1-*b*]тіазолів

Важливим етапом процесу розробки нових лікарських засобів, а саме цілеспрямованого пошуку АФІ, є прогнозування їхньої токсичності із застосуванням сучасних інформаційних технологій. Одним із ефективних підходів для оцінки безпеки хімічних речовин та конструювання біологічно активних речовин є методи аналізу взаємозв'язку «структура-активність» (QSAR), основна концепція якого ґрунтується на припущенні, що біологічні властивості молекули зумовлені її хімічною структурою.

Для оцінки гострої токсичності синтезованих похідних 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** було використано програмне забезпечення GUSAR [25]. Отримані результати представлені у таблицях 2, 3.



Таблиця 2.

Прогнозована гостра токсичність 2-ариліден-5,6-дигідро-імідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** на прикладі гризунів.

Сполука	LD ₅₀ при внутрішньо-черевному введенні, (мг/кг)	LD ₅₀ при внутрішньовенному введенні, (мг/кг)	LD ₅₀ при пероральному введенні, (мг/кг)	LD ₅₀ при підшкірному введенні, (мг/кг)
5a	304,7 in AD	291,0 in AD	1520,0 in AD	718,9 in AD
5b	104,3 in AD	636,5 in AD	1493,0 in AD	973,4 in AD
5c	604,9 in AD	354,1 in AD	906,1 in AD	630,8 in AD

Таблиця 3.

Класифікація 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** за токсичністю за проектом ОЕСР* на прикладі гризунів.

Сполука	Клас LD ₅₀ при внутрішньо-черевному введенні	Клас LD ₅₀ при внутрішньовенному введенні	Клас LD ₅₀ при пероральному введенні	Клас LD ₅₀ при підшкірному введенні
5a	4 in AD	4 in AD	4 in AD	4 in AD
5b	4 in AD	5 in AD	4 in AD	4 in AD
5c	5 in AD	5 in AD	4 in AD	4 in AD

* ОЕСР – Організації економічного співробітництва та розвитку;

* in AD – compound falls in applicability domain of models (сполука попадає в область застосування моделей);

* out of AD – compound is out of applicability domain of models (сполука знаходиться поза областю застосування моделей).

Результати прогнозування гострої токсичності сполук **5a-c** свідчать, що значення LD₅₀ при внутрішньочеревному введенні варіюють у межах від 104.3 мг/кг (для сполуки **5b**) до 604.9 мг/кг (для сполуки **5c**). У випадку внутрішньовенного шляху введення цей показник становить від 291.0 мг/кг (для сполуки **5a**) до 636.5 мг/кг (для сполуки **5b**). При пероральному введенні значення LD₅₀ змінюються в діапазоні від 906.1 мг/кг (для сполуки **5c**) до 1520.0 мг/кг (для сполуки **5a**), а при підшкірному введенні – від 630.8 мг/кг (для сполуки **5c**) до 973.4 мг/кг (для сполуки **5b**).

Згідно з отриманими даними прогнозу гострої токсичності, досліджувані сполуки **5a-c** відносяться до 4-го та 5-го класів токсичності відповідно до

класифікації ОЕСР, що підтверджує малу токсичність 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів.

РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Сpektри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (301,55 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Сpektри 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 столику Кофлера і не відкоректовані.

3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Синтез 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону 3. До розчину 2 г (20 ммоль) імідазолідин-2-тіону **1** в 20 мл EtOH додавали 1.8 мл (20 ммоль) метил 2-бромацетату **2**. Реакційну суміш кип'ятили 4 год, охолоджували, розчинник випарювали до залишку. Отриманий сухий залишок розчиняли у 20 ацетону та нейтралізували водним розчином еквівалентної кількості NaHCO_3 . Отриманий розчин екстрагували CHCl_3 , органічний шар просушували Na_2SO_4 , розчинник випарювали до отримання сухого залишку 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **3**.

3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Синтез 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів 5а-с. До розчину 0,5 г (3,5 ммоль) 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол-3(2*H*)-ону **3** в 3.5 мл ацетатної кислоти додавали 0,29 г (0,35 ммоль) натрію ацетату та 0,35 ммоль відповідного ароматичного альдегіду **4а-с**. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 3 год. Охолоджували до кімнатної температури, виливали на лід,

утворений осад відфільтровували та висушували на повітрі. Отримані продукти перекристалізовували з етилового спирту.

3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Оцінку антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали використовуючи аналіз інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (DPPH) [26]. До розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону у метанолі додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання радикалів визначали при 517 нм відносно контролю на спектрофотометрі UV-1800 (Shimadzu, Японія). 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_{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_{sample} – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

3.4. Експериментальна частина до підрозділу 2.4.

Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії проводили методом дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі, визначаючи мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів **5a-c** щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25928) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* К 9). У 96-лункові полістиролові планшети вносили по 0.05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (для грибів використовували 10^4 КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося

10^5 КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили невелику кількість матеріалу в пробірку із стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) отримуючи суспензію мікроорганізмів у концентрації 1.5×10^8 КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0.5 за МакФарландом. Потім не пізніше 15 хв. десятикратними розведеннями в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук **5a-c** для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник деметилсульфоксид (ДМСО). Основні робочі розчини зберігали за температури не вище 20°C. В першу лунку вносили 0.05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0.05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3.9 мкг/мл. Після цього планшети поміщали в термостат з температурою 37°C, інкубували 24 год (для грибів – 28°C, 48 год відповідно). Найменшу концентрацією досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. Паралельно здійснювали контроль, а для отримання вірогідних результатів експерименти проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та систематизовано літературні дані, що стосуються хімічних перетворень та біологічної активності (бенз)імідазо[2,1-*b*]тіазолів.
2. Синтезовано вихідну сполуку 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазол, що використовувався для подальшої структурної модифікації ариліденовими фрагментами, з виходом 66%.
3. Реакцією конденсації Кневенагеля 5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолу та ароматичних альдегідів отримано відповідні 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазоли з виходами 62-81%.
4. Здійснено оцінку антиоксидантної активності 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів шляхом інгібування радикалів DPPH та встановлено, що похідні здатні поглинати 42-88% радикалів.
5. Біоскринінг антимікробної активності продемонстрував, що мінімальні бактеріостатичні та фунгістатичні концентрації 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів знаходяться в межах 31.25-125 мг/мл.
6. З допомогою програмного забезпечення GUSAR спрогнозовано гостру токсичність 2-ариліден-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолів та з'ясовано, що досліджувані сполуки належать до 4 та 5 класів токсичності за проектом ОЕСР, що дозволяє віднести їх до малотоксичних речовин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. W. K. P. Amery i J. P. J. M. Bruynseels, «Levamisole, the story and the lessons», *Int. J. Immunopharmacol.*, **1992**. V. 14 (3). P. 481–486.
2. F. Zhou, Z. Ge, i B. Chen, «Quizartinib (AC220): a promising option for acute myeloid leukemia», *Drug Des. Devel. Ther.*, **1992**. V. 13. P. 1117–1125.
3. J. F. DiJoseph, G. J. Palumbo, R. Crossley, A. A. Santilli, i S. T. Nielsen, «Gastric antisecretory activity of an acid stable H^+ / K^+ ATPase inhibitor, WY-26,769», *Drug Dev. Res.*, **1991**. V. 23 (1). P. 57–64.
4. W. Clegg i C. Jamieson, «Pifithrin- β », *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online*, **2005**. V. 61 (5). P. 1486–1488.
5. J. Che, R. Song, B. Chen, i X. Dong, «Targeting CXCR1/2: The medicinal potential as cancer immunotherapy agents, antagonists research highlights and challenges ahead», *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**. V. 185, P. 111853.
6. N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, A. M. Farag, i I. M. I. Fakhr, «Synthesis of Some 1,3-Thiazole, 1,3,4-Thiadiazole, Pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine, and 1,2,4-Triazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazine Derivatives Based on the Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole Moiety», *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2020**. V. 138 (10). P. 1001–1010.
7. A. R. Mishra, V. Srivastava, i A. Shahma, «Synthesis and Characterization of Some New Imidazo[2,1-*a*]pyrazolo[3,4-*d*]thiazoles as Potentials Fungicide», *Orient. J. Chem.*, **2012**. V. 28 (3). P. 1457–1461.
8. J. Hu *et al.*, «Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinone derivatives as potential anti-inflammatory agents», *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**. V. 64. P. 292–301.
9. X. Li, A. Zheng, B. Liu, X. Yu, i P. Yi, «Synthesis of a Novel Triheterocyclic Framework via 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Nitrile Oxide with Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-3(2*H*)-ones», *J. Heterocycl. Chem.*, **2013**. V. 50 (5). P. 1198–1201.

10. H. R. Jaber i H. Noorizadeh, «Synthesis of Some Novel Fused Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole and Imidazo[2,1-*b*]thiazolo[5,4-*d*]isoxazole Derivatives», *J. Chem.*, **2012**. V. 9 (3). P. 1518–1525.
11. L. M. Saliyeva, N. Yu. Slyvka, D. A. Mel'nyk, E. B. Rusanov, R. I. Vas'kevich, i M. V. Vovk, «Synthesis of spiro[imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-6,3'-pyrrolidine] derivatives», *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2018**. V. 54 (2). P. 130–137.
12. L. N. Saliyeva, N. Yu. Slyvka, R. I. Vas'kevich, E. B. Rusanov, i M. V. Vovk, «Unexpected aminolysis reaction of 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-5(6*H*)-one», *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2018**. V. 54 (9). P. 902–904.
13. R. R. Dangi, N. Hussain, i G. L. Talesara, «Synthesis characterization and biological evaluation of some alkoxyphthalimide derivatives of 3-(4-substituted phenyl)-6,6-diphenyl-3,3*a*-dihydro-2*H*-imidazo[2,1-*b*]pyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazol-7(6*H*)-one», *Med. Chem. Res.*, **2011**. V. 20 (9). P. 1490–1498.
14. A. M. Arif, A. Yousaf, H. Xu, i Z.-M. Su, «Spectroscopic behavior, FMO, NLO and substitution effect of 2-(1*H*-Benzo[*d*]imidazole-2-ylthio)-*N*-*o*-substituted-acetamides: Experimental and theoretical approach», *Dyes Pigments*, **2019**. V. 171. P. 107-742.
15. A. Ts. Mavrova *et al.*, «Antihelminthic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1*H*-benzimidazol-2-ylthioacetylpiperazine derivatives», *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**. V. 41 (12). P. 1412–1420.
16. [16] K. Anichina, A. Mavrova, D. Yancheva, J. Tsenov, i R. Dimitrov, «Tautomerism and isomerism in some antitrichinellosis active benzimidazoles: Morphological study in polarized light, quantum chemical computations», *J. Mol. Struct.*, **2017**. V. 1150. P. 179–187.
17. A. Ts. Mavrova, K. K. Anichina, D. I. Vuchev, J. A. Tsenov, M. S. Kondeva, i M. K. Micheva, «Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ones», *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**. V. 13 (19). P. 5550–5559.

18. J. Lei, X. Fu, Y. Huang, i X. Li, «Synthesis of spiro[benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-2,3-thiolane]s *via* sulfa-Michael/aldol cascade reactions», *J. Chem. Res.*, **2019**. V. 43 (1–2). P. 63–66.
19. W. Xue *et al.*, «Design and Synthesis of Novel Thiazolo[5,4-*d*]pyrimidine Derivatives as Potential Angiogenesis Inhibitors», *Chem. Biodivers.*, **2019**. V. 16 (8), P. e1900232.
20. S. T. Al-Rashood *et al.*, «New thiazolopyrimidine as anticancer agents: Synthesis, biological evaluation, DNA binding, molecular modeling and ADMET study», *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**. V. 30 (23). P. 127-611.
21. M. El-Naggar *et al.*, «Novel Thiazolidinone/Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazolone-Isatin Conjugates as Apoptotic Anti-proliferative Agents Towards Breast Cancer: One-Pot Synthesis and In Vitro Biological Evaluation», *Molecules*, **2018**. V. 23 (6). P. 1420.
22. R. N. Chaturvedi, K. Pendem, V. P. Patel, M. Sharma, i S. Malhotra, «Design, synthesis, molecular docking, and in vitro antidiabetic activity of novel PPAR γ agonist», *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.*, **2018**, V. 149 (11). P. 2069–2084.
23. A. Ts. Mavrova, K. K. Anichina, D. I. Vuchev, J. A. Tsenov, M. S. Kondeva, i M. K. Micheva, «Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ones», *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**. V. 13 (19). P. 5550–5559.
24. Y. Li *et al.*, «Identification of 5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles as a new class of antimicrobial agents», *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**. V. 24 (21). P. 5633–5638.
25. <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>
26. W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, i C. Berset, «Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity», *LWT - Food Sci. Technol.*, **1995**. V. 28 (1). P. 25–30.

27. Волошина О.С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. / О.С. Волошина. – К.: НУХТ, **2013**. – 102 с.
28. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина І. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.
29. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, **2009**.