

Л. М. Салієва¹, С. М. Голота^{1,2}, А. М. Грозав³, Н. Д. Яковичук³,
М. М. Лукашук^{1,4}, Л. М. Марушко¹, Н. Ю. Сливка¹, М. В. Вовк⁵

¹ Волинський національний університет ім. Лесі Українки, Україна,
43025, м. Луцьк, просп. Волі, 13. E-mail: saliyeva.lesia@vnu.edu.ua

² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

³ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Україна

⁴ КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Україна

⁵ Інститут органічної хімії НАН України, Україна

Синтез, антиексудативна та антимікробна активність 6-арилідензаміщених імідазо[2,1-*b*]тіазолів

Мета роботи. Розширити ряд 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолонів як потенційних об'єктів для вивчення антиексудативної та антимікробної активностей.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що конденсація синтетично доступного 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону з ароматичними альдегідами може бути вдало використана для одержання відповідних 6-іліденофункціоналізованих похідних. Біологічний скринінг синтезованих сполук виявив, що показник інгібування запального процесу лап щурів складає 3–44%. Під час дослідження антимікробної активності отриманих речовин визначено, що їх мінімальна бактеріостатична та мінімальна фунгістатична концентрації коливаються в діапазоні 31,25–250 мкг/мл.

Експериментальна частина. Взаємодією 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону з низкою бензальдегідів та саліцилових альдегідів у киплячій оцтовій кислоті в присутності безводного натрій ацетату синтезовано нові 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолони. Скринінг антиексудативної активності проводили на моделі індукованого карагенином набряку лапи білих безпородних щурів-самців. Антимікробну дію вивчали з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

Висновки. Виявлено, що конденсація Кньюенагеля 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону з ароматичними альдегідами є зручним варіантом структурної модифікації положення 6 цієї гетероциклічної системи ариліденовим фрагментом. Одержані ариліденопохідні виявляють помірну антиексудативну активність на моделі карагенин-індукованого набряку лапи щурів, а також антимікробну дію щодо деяких грам-позитивних та грам-негативних бактерій і грибів.

Ключові слова: 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолон; альдегіди; конденсація Кньюенагеля; 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолони; антиексудативна активність; антимікробна активність

L. M. Saliyeva¹, S. M. Holota^{1,2}, A. M. Grozav³, N. D. Yakovychuk³, M. M. Lukashchuk^{1,4},
L. M. Marushko¹, N. Yu. Slyvka¹, M. V. Vovk⁵

¹ Lesya Ukrainka Volyn National University, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³ Bukovinian State Medical University, Ukraine

⁴ Rivne Medical Academy, Ukraine

⁵ Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

Synthesis, the antiexudative and antimicrobial activity of 6-arylidene substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles

Aim. To expand the range of 6-arylidene-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolones as potential objects for studying the antiexudative and antimicrobial activities.

Results and discussion. It has been shown that the condensation of synthetically affordable 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone with aromatic aldehydes can be successfully used for obtaining the corresponding 6-ylidene-functionalized derivatives. The biological screening of the compounds synthesized revealed that they possessed a low or moderate anti-inflammatory activity and inhibited the inflammation process in the range from 3 to 44%. During the study of the antimicrobial activity of the substances obtained it was determined that their minimum bacteriostatic and minimum fungistatic concentrations ranged from 31.25 to 250 µg/mL.

Experimental part. The interaction of 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone with a series of benzaldehydes and salicylic aldehydes in refluxing acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate leads to new 6-arylidene-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolones. The antiexudative activity screening was performed on the model of carrageenan-induced paw oedema of white outbred male rats. The antimicrobial activity of the compounds was studied using the microtechnique of two-fold serial dilutions in a liquid nutrient medium.

Conclusions. It has been found that the Knoevenagel condensation of 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone with aromatic aldehydes is a convenient way for the structural modification of the position 6 of the heterocyclic system by the arylidene moiety. The arylidene derivatives obtained show a moderate antiexudative activity in the carrageenan-induced rat paw oedema assay, as well as the antimicrobial activity against some gram-positive and gram-negative bacteria and fungi.

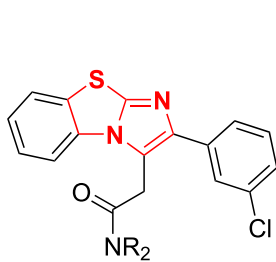
Key words: 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolone; arylaldehydes; Knoevenagel condensation; 6-arylidene-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazolones; antiexudative activity; antimicrobial activity

Анелювані за гранню *b* імідазотіазоли впродовж останніх років викликають особливу зацікавленість наукової спільноти, що зумовлено їх потужним медико-біологічним потенціалом [1]. Імідазо[2,1-*b*]тіазольне ядро є, зокрема, структурним фрагментом алостеричного модулятора рецепторів γ -аміномасляної кислоти (GABA_AR) [2], анксиолітичного агента WAY-181187 (SAX-187) [3], модулятора сиртуїну [4] та модуляторів білка CXCR4, які специфічно націлені на його мінорну кишеньку [5] (рис.). Окрім цього, серед похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу виявлено сполуки з вираженою антимікробною [6, 7], нейропротекторною [8], протираковою [9-12] активностями, а також інгібітори 15-ліпоксигенази [13] й індоламін-2,3-діоксигенази [14]. До ряду гідрованих імідазо[2,1-*b*]тіазолів належить левамізол – антигельмінтний та імуностимулювальний засіб, що дотепер використовують у терапевтичній практиці [15]. Однак попри цей факт, аналіз літературних джерел засвідчив, що гідровані імідазотіазоли вивчено значно менше проти їх ароматичних аналогів. Саме тому предметом нашого дослідження є структурна модифі-

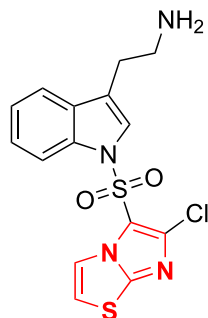
кація синтетично доступного 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону [16] та вивчення біологічної дії синтезованих на його основі похідних.

Раніше положення 6 імідазотіазолу **1** (схема) було вдало використане нами як метиленова складова в конденсації Кньюенагеля з ароматичними альдегідами **2a,b,f-i**, що дало змогу одержати відповідні ариліденфункціоналізовані похідні **3a,b,f-i** [17]. З метою розширення ряду 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолонів **3** як привабливих об'єктів для біоскринінгу, в реакції з імідазотіазолом **1** було апробовано 4-заміщені бензальдегіди **2c-e** та саліцилові альдегіди **2j-l**. Вибір саме такого типу альдегідів зумовлено протизапальною [18, 19], антималярійною [20] та протираковою активностями [18, 21] низки гетероциклічних сполук із подібним ариліденовим фрагментом у їхній структурі.

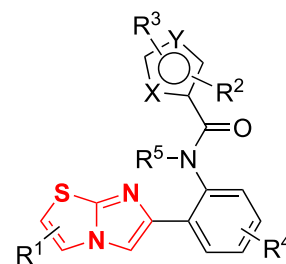
З'ясовано, що взаємодія імідазотіазолу **1** з альдегідами **2c-e,j-l** гладко перебігала за кип'ятіння в льодяній оцтовій кислоті протягом 3 год у присутності безводного натрій ацетату та призводила до утворення цільових сполук **3c-e,j-l** з виходами



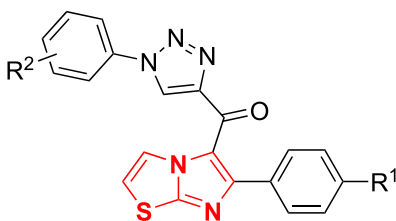
алостеричні модулятори GABA_A рецепторів [2]



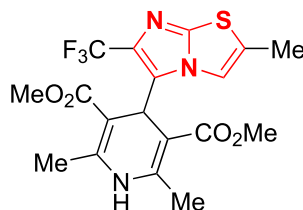
селективний агоніст 5-НТ₆ рецепторів [3]



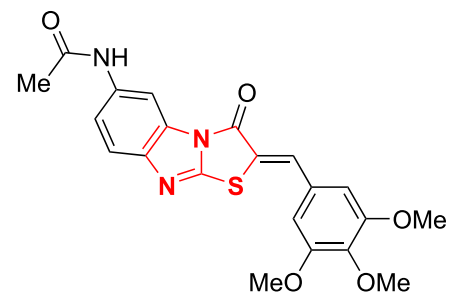
модулятори сиртуїну [4]



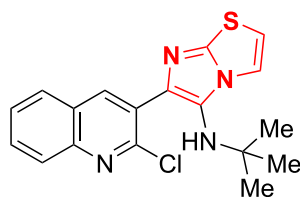
антимікробна активність [7]



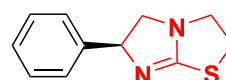
нейропротекторна активність [8]



протиракова дія [11]



інгібітор 15-ліпоксигенази [13]



левамізол

Рис. Приклади фізіологічно активних похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу

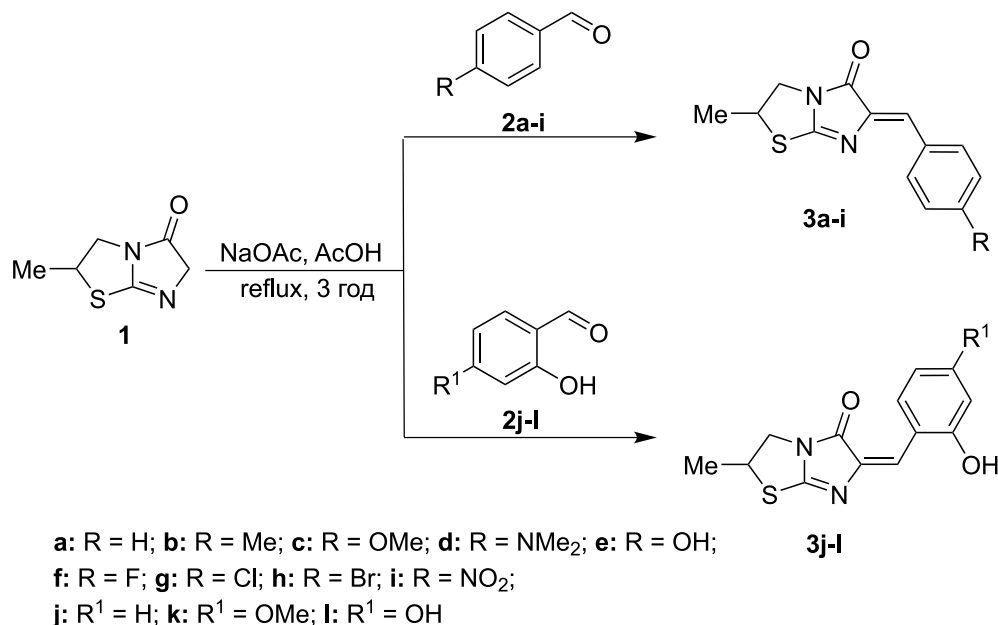


Схема. Синтез 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолонів **3**

52–91% (схема). Варто зазначити, що одержані продукти конденсації **3c–e**, подібно до своїх аналогів **3a,b,f–i**, утворювались стереоселективно у вигляді *Z*-ізомерів, що підтверджується положенням синглету протона групи –CH= ариліденового фрагмента в діапазоні 6,72–6,91 м.ч. [22]. Натомість ариліденопохідні **3j–l** існують у формі *E*-ізомерів, доказом чого є ідентифікація синглету протона іліденового фрагмента цих сполук у діапазоні 7,04–7,11 м.ч. Крім цього, спектральні дані для сполук **3j–l** узгоджуються з даними авторів роботи [23], які одержали 1-заміщений 4-(2-гідроксибензиліден)-2-меркапто-1*H*-імідазолон у формі *Z*-ізомеру.

Отримані нами раніше [17] 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолони **3a,b,f–i**, а також їх аналоги **3c–e,j–l**, описані в поданій роботі, було досліджено на наявність антиексудативної активності на моделі карагенін-індукованого набряку лапи білих безпородних щурів-самців. Синтезовані сполуки, а також препарат порівняння вводили внутрішньочеревно за 30 хв до введення флогогену в дозі 50 мг/кг у вигляді суспензії (1,0 мл), яку готували з використанням необхідної кількості фізіологічного розчину та емульгатора Tween-80™. Як препарат порівняння використовували диклофенак (таблетки «Диклофенак натрію» ТОВ ХФП «Здоров'я народу», Україна) у дозі 8 мг/кг. Тварини з контрольною патологією отримували відповідний об'єм фізіологічного розчину. Про розвиток набряку робили висновок за збільшенням об'єму лапи через 4 год після введення карагеніну. Кількісне оцінювання антиексудативної активності здійснювали за ступенем змен-

шення набряку лапи щурів та розраховували показник пригнічення запального процесу:

$$\text{Інгібування, \%} = \frac{\Delta V_{\text{контроль}} - \Delta V_{\text{експеримент}}}{\Delta V_{\text{контроль}}} \cdot 100 \%,$$

де: $\Delta V_{\text{контроль}}$ і $\Delta V_{\text{експеримент}}$ – середні значення ступеня зміни (у %) об'ємів кінцівок у групі контролю та групах тварин, що отримували тестовані сполуки (препарат порівняння), відповідно.

Результати скринінгу засвідчили, що похідні **3a–l** мають помірну протизапальну активність проти контрольної групи та інгібують процес запалення на 3–44% (табл. 1). З цим, сполуки **3c** та **3g**, які у *para*-положенні арильного замісника ариліденового фрагмента містять відповідно метоксильну групу та атом хлору, продемонстрували найкращий рівень активності з інгібванням на рівні 44,4% та 43,5% відповідно, що майже дорівнює ефекту референс-препарату диклофенаку.

Антимікробну дію сполук **3a–l** оцінювали за величиною мінімальної бактеріостатичної (МБСК) та фунгістатичної (МФСК) концентрацій, а також мінімальної бактерицидної (МБЦК) та фунгіцидної (МФЦК) концентрацій щодо референс-штамів бактерій та грибів (табл. 2).

У результаті скринінгових досліджень з'ясовано, що тестовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність, МБСК та МФСК для яких коливається в діапазоні 31,25–250 мкг/мл. Так, протимікробна активність синтезованих похідних **3a–l** майже не залежить від характеру замісників в ариліденовому фрагменті.

Таблиця 1

Протизапальна (антиексудативна) активність синтезованих сполук **3a–l** *in vivo* на карагеніновій моделі запального набряку лапи білих щурів (внутрішньочеревинне введення; дози: карагенін 1%, 0,1 мл; диклофенак натрію – 8 мг/кг, тестовані сполуки – 50 мг/мг; $M \pm m$; $n = 6$ в кожній групі)

Сполуки	Ступінь збільшення об'єму задньої лапи білих щурів, 4 год, %	Показник пригнічення запального процесу, 4 год, %
Контроль (модельна патологія)	125,6 ± 4,9	–
3a	96,1 ± 2,6	26,2
3b	82,8 ± 3,9	31,9
3c	70,4 ± 1,8	44,4
3d	117,5 ± 2,7	7,5
3e	80,8 ± 2,5	36,0
3f	77,2 ± 2,4	35,7
3g	73,5 ± 2,7	43,5
3h	95,7 ± 2,3	23,8
3i	123,5 ± 3,2	3,1
3j	89,8 ± 1,6	30,5
3k	118,3 ± 2,5	8,5
3l	101,7 ± 1,8	21,4
Диклофенак натрію	64,8 ± 1,5	48,2

Експериментальна хімічна частина

Спектри ^1H ЯМР отримано на спектрометрі Varian VXR-400 (400 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі в розчинах $\text{DMSO}-d_6$ або CDCl_3 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Спектри ^{13}C ЯМР одержано на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах $\text{DMSO}-d_6$ або CDCl_3 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектри отримано на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 × 15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз виконано на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначено на столику Кофлера і не відкореговано.

Синтез 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазол-5(6H)-онів **3c–e, j–l**

До розчину 0,30 г (1,9 ммоль) імідазотіазолону **1** в 3 мл льодяної оцтової кислоти послідовно додавали 0,17 г (2,1 ммоль) безводного натрій ацетату та 2,1 ммоль ароматичного альдегіду **2c–e, j–l**.

Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником упродовж 3 год, охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили та перекристалізували з оцтової кислоти.

(Z)-6-(4-Метоксибензиліден)-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазол-5(6H)-он (**3c**)

Вихід – 0,481 г (91%), світло-жовтий порошок. Т. пл. 172–174 °C (AcOH). Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: C 61,69; H 5,14; N 10,21. Визначено, %: C 61,94; H 5,10; N 10,11. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1,59 (3H, д, $^3J = 6,8$ Гц, CH_3); 3,51 (1H, дд, $^2J = 11,0$ Гц, $^3J = 6,2$ Гц, NCH_2); 3,82 (3H, с, CH_3O); 4,02 (1H, дд, $^2J = 11,2$ Гц, $^3J = 6,8$ Гц, NCH_2); 4,31–4,36 (1H, м, CH); 6,88 (2H, д, $^3J = 8,6$ Гц, ArH); 6,91 (1H, с, CHAr); 8,02 (2H, д, $^3J = 8,8$ Гц, ArH). ^{13}C ЯМР (125,75 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 21,06 (CH_3); 47,58 (C^2); 48,16 (C^3); 55,37 (CH_3O); 114,26 (CHAr); 124,96; 126,89; 133,65 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 142,16 (C^6); 161,16 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 166,97 (C^5); 167,70 (C^{7a}). LC-MS (ESI), m/z: 275 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(Z)-6-(4-(Диметиламіно)бензиліден)-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазол-5(6H)-он (**3d**)

Вихід – 0,438 г (79%), оранжевий порошок. Т. пл. 218–220 °C (AcOH). Розраховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$, %: C 62,69; H 5,96; N 14,62. Визначено, %: C 62,88; H 5,92; N 14,51. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 1,58 (3H, д, $^3J = 6,4$ Гц, CH_3); 3,01 (6H, с, 2NCH_2); 3,50 (1H, дд, $^2J = 11,0$ Гц, $^3J = 6,6$ Гц, NCH_2); 4,00 (1H, дд, $^2J = 11,2$ Гц, $^3J = 7,2$ Гц, NCH_2); 4,27–4,35 (1H, м, CH); 6,66 (2H, д, $^3J = 8,8$ Гц, ArH); 6,88 (1H, с, CHAr); 7,96 (2H, д, $^3J = 8,8$ Гц, ArH). ^{13}C ЯМР (125,75 Гц, CDCl_3), δ , м.ч.: 21,08 (CH_3); 40,07 (2NCH_2); 47,52 (C^2); 48,17 (C^3); 111,73 (CHAr); 121,97; 126,45; 133,77 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 140,13 (C^6); 151,43 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 165,16 (C^5); 167,09 (C^{7a}). LC-MS (ESI), m/z: 288 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(Z)-6-(4-Гідроксибензиліден)-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазол-5(6H)-он (**3e**)

Вихід – 0,407 г (81%), коричневий порошок. Т.пл. 220–222 °C (AcOH). Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: C 59,98; H 4,65; N 10,76. Визначено, %: C 60,23; H 4,61; N 10,66. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 1,52 (3H, д, $^3J = 6,4$ Гц, CH_3); 3,54 (1H, дд, $^2J = 11,0$ Гц, $^3J = 5,8$ Гц, NCH_2); 4,01 (1H, дд, $^2J = 10,8$ Гц, $^3J = 6,8$ Гц, NCH_2); 4,47–4,55 (1H, м, CH); 6,72 (1H, с, CHAr); 6,81 (2H, д, $^3J = 8,4$ Гц, ArH); 7,99 (2H, д, $^3J = 8,4$ Гц, ArH); 10,07 (1H, с, OH). ^{13}C ЯМР (125,75 Гц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 21,31 (CH_3); 48,14 (C^3); 48,45 (C^2); 116,22 (CHAr); 123,52; 125,61; 134,11 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 142,03 (C^6); 159,87 ($\text{C}_{\text{аром.}}$); 166,55 (C^5); 168,70 (C^{7a}). LC-MS (ESI), m/z: 261 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

(E)-6-(2-Гідроксибензиліден)-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазол-5(6H)-он (**3j**)

Вихід – 0,375 г (57%), коричневий порошок. Т.пл. 214–216 °C (AcOH). Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, %: C 59,98; H 4,65; N 10,76. Визначено, %: C 59,94; H 4,79; N 10,71. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 1,52 (3H, д, $^3J = 6,8$ Гц, CH_3); 3,57 (1H, дд, $^2J = 11,0$ Гц, $^3J = 5,8$ Гц, NCH_2); 4,04 (1H, дд, $^2J = 11,0$ Гц, $^3J = 7,4$ Гц,

Таблиця 2

Антимікробна активність 6-ариліденімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолонів **3a–l**

Сполуки	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 6783		<i>Aspergillus niger</i> К 9		<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	
	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)	МБсК (мкг/мл)	МБцК (мкг/мл)	МФсК (мкг/мл)	МФцК (мкг/мл)	МФсК (мкг/мл)	МФцК (мкг/мл)
3a	125	125	125	125	125	125	62,5	125	31,25	31,25	62,5	62,5
3b	250	250	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3c	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3d	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
3e	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
3f	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3g	125	125	125	125	62,5	125	125	125	31,25	62,5	62,5	62,5
3h	125	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
3i	125	125	125	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3j	125	125	125	125	62,5	62,5	125	125	31,25	31,25	62,5	62,5
3k	125	125	125	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5
3l	125	125	125	125	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	62,5
Контроль*	7,81	7,81	3,9	3,9	7,81	7,81	7,81	7,81	1,95	1,95	15,62	62,5

Примітка: * – під час визначення антибактеріальної активності як контроль використовували препарат «Доксициклін» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»; під час визначення протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Біфоназол», розчин для зовнішнього застосування 1% по 15 мл у флаконах, «Торон GmbH»; «Bayer AG» та «Bayer HealthCare AG», Іспанія/Німеччина

NCH_2); 4,49–4,58 (1H, м, CH); 6,82–6,88 (2H, м, ArH); 7,11 (1H, с, CHAr); 7,20–7,24 (1H, м, ArH); 8,35–8,38 (1H, м, ArH); 10,63 (1H, с, OH). ^{13}C ЯМР (125,75 Гц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 25,99 (CH_3); 52,92 (C^3); 53,39 (C^2); 121,20 (CHAr); 122,77 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 124,55 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 125,75 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 136,85 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 137,37 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 147,47 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 162,41 (C^6); 170,89 (C^{7a}); 174,18 (C^5). LC-MS (ESI), m/z: 261 [M+H]⁺.

(E)-6-(2-Гідрокси-4-метоксибензиліден)-2-метил-2,3-дигідрімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6H)-он (**3k**)

Вихід – 0,29 г (52%), коричневий порошок. Т.пл. 264–266°C (AcOH). Розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, %: С 57,87; Н 4,88; N 9,61. Визначено, %: С 57,92; Н 4,86; N 9,65. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 1,52 (3H, д, $^3J = 6,8$ Гц, CH_3); 3,55 (1H, дд, $^2J = 10,8$ Гц, $^3J = 6,0$ Гц, NCH_2); 3,75 (3H, с, CH_3O); 4,03 (1H, дд, $^2J = 10,8$ Гц, $^3J = 7,2$ Гц, NCH_2); 4,48–4,56 (1H, м, CH); 6,43 (1H, с, ArH); 6,48 (1H, д, $^3J = 8,8$ Гц, ArH); 7,05 (1H, с, CHAr); 8,25 (1H, д, $^3J = 8,8$ Гц, ArH); 11,04 (1H, с, OH). ^{13}C ЯМР (125,75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 21,24 (CH_3); 48,21 (C^3); 48,62 (C^2); 55,63 (CH_3O); 101,36 (CHAr); 107,07 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 111,23 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 119,19 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 134,36 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 140,31 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 159,54 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 162,98 (C^6); 165,96 (C^{7a}); 167,24 (C^5). LC-MS (ESI), m/z: 291 [M+H]⁺.

(E)-6-(2,4-Дигідроксибензиліден)-2-метил-2,3-дигідрімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6H)-он (**3l**)

Вихід – 0,31 г (59%), коричневий порошок. Т.пл. 269–271°C (AcOH). Розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, %: С 56,47; Н 4,42; N 10,10. Визначено, %: С 56,51; Н 4,38; N 10,14. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 1,51 (3H, д, $^3J = 6,4$ Гц, CH_3); 3,54 (1H, дд, $^2J = 11,2$ Гц, $^3J = 6,0$ Гц, NCH_2); 4,02 (1H, дд, $^2J = 10,6$ Гц, $^3J = 7,0$ Гц, NCH_2); 4,47–4,55 (1H, м, CH); 6,31–6,32 (2H, м, ArH); 7,04 (1H, с, CHAr); 8,18 (1H, д, $^3J = 9,2$ Гц, ArH); 10,00 (1H, с, OH); 10,79 (1H, с, OH). ^{13}C ЯМР (125,75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 21,23 (CH_3); 48,19 (C^3); 48,54 (C^2); 102,89 (CHAr); 108,64 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 112,95 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 119,79 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 134,58 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 139,51 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 159,7 ($\text{C}_{\text{аром}}$); 161,87 (C^6); 166,04 (C^{7a}); 166,38 (C^5). LC-MS (ESI), m/z: 277 [M+H]⁺.

Експериментальна біологічна частина

Антиексудативна активність. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 180–220 г, яких утримували в стандартних умовах віварію Львівського медичного університету ім. Данила Галицького. Усі експериментальні дослідження проведено з дотриманням вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних

тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Проєкт експерименту та протокол дослідження було затверджено комітетом з етики тварин Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол №6 від 11 лютого 2020 р. Індукований карагеніном набряк задньої лапи щурів здійснювали відповідно до методу [24].

Антимікробна активність. Дослідження проводили з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі. Визначали мінімальні бактеріостатичні та фунгістатичні концентрації, а також мінімальні бактерицидні та фунгіцидні концентрації імідазо[2,1-*b*]тіазолонів **3a–1** щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783) та грибів (*Aspergillus niger* К 9, *Candida albicans* ATCC 885/653).

Розчини досліджуваних сполук **3a–1** для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл) приготували з використанням ДМСО як розчинника [25, 26].

Висновки

Виявлено, що конденсація Кньовенагеля 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*]тіазолону з ароматичними альдегідами є зручним варіантом структурної модифікації положення 6 гетероциклічної системи ариліденовим фрагментом. Отримані ариліденопохідні виявляють помірну антиексудативну активність на моделі індукованого карагеніном запального набряку лапи щурів, а також антимікробну дію щодо деяких грам-позитивних та грам-негативних бактерій і грибів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

- Saliyeva, L. N.; Diachenko, I. V.; Vas'kevich, R. I.; Slyvka, N. Yu.; Vovk, M. V. Imidazothiazoles and their hydrogenated analogs: methods of synthesis and biomedical potential. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56* (11), 1394–1407. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02827-w>.
- Tikhonova, T. A.; Rassokhina, I. V.; Kondrakhin, E. A.; Fedosov, M. A.; Bukanova, J. V.; Rossokhin, A. V.; Sharonova, I. N.; Kovalev, G. I.; Zavarzin, I. V.; Volkova, Yu. A. Development of 1,3-thiazole analogues of imidazopyridines as potent positive allosteric modulators of GABA_A receptors. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, 103334. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103334>.
- Cole, D. C.; Stock, J. R.; Lennox, W. J.; Bernotas, R. C.; Ellingboe, J. W.; Boikess, S.; Coupet, J.; Smith, D. L.; Leung, L.; Zhang, G.-M.; Feng, X.; Kelly, M. F.; Galante, R.; Huang, P.; Dawson, L. A.; Marquis, K.; Rosenzweig-Lipson, S.; Beyer, C. E.; Schechter, L. E. Discovery of N₁-(6-Chloroimidazo[2,1-*b*]-[1,3]thiazole-5-sulfonyl)tryptamine as a Potent, Selective, and Orally Active 5-HT₆ Receptor Agonist. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (23), 5535–5538. <https://doi.org/10.1021/jm070521y>.
- Bemis, J.; Disch, J. S.; Jirousek, M.; Lunsman, W. J.; Ng, P. Y.; Vu, C. B. Sirtuin Modulating Imidazothiazole Compounds. International Patent WO2008156866A1, Dec 24, 2008.
- Bekaddour, B. N.; Rodero, M.; Herbeu-Val, J.-P.; Pietrancosta, N.; Smith, N. Imidazoline Derivatives as CXCR4 Modulators. International Patent WO2020201096A1, Oct 8, 2020.
- Koudad, M.; Hamouti, C. E.; Elaataoui, A.; Dadou, S.; Oussaid, A.; Abridgach, F.; Pilet, G.; Benchat, N.; Allali, M. Synthesis, crystal structure, antimicrobial activity and docking studies of new imidazothiazole derivatives. *J. Iran. Chem. Soc.* **2020**, *17*, 297–306. <https://doi.org/10.1007/s13738-019-01766-4>.
- Shareef, M. A.; Sirisha, K.; Sayeed, I. B.; Khan, I.; Ganapathi, T.; Akbar, S.; Kumar, C. G.; Kamal, A.; Nagendra Babu, B. Synthesis of new triazole fused imidazo[2,1-*b*]thiazole hybrids with emphasis on *Staphylococcus aureus* virulence factors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29* (19), 126621. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.08.025>.
- Leoni, A.; Frosini, M.; Locatelli, A.; Micucci, M.; Carotenuto, C.; Durante, M.; Cosconati, S.; Budriesi, R. 4-Imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-DHPs and neuroprotection: preliminary study in hits searching. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *169*, 89–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.075>.
- Baig, M. F.; Nayak, V. L.; Budaganaboyina, P.; Mullagiri, K.; Sunkari, S.; Gour, J.; Kamal, A. Synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole-benzimidazole conjugates as microtubule-targeting agents. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 515–526. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.005>.
- Nagireddy, P. K. R.; Kommalapati, V. K.; Krishna, V. S.; Sriram, D.; Tangutur, A. D.; Kantevari, S. Imidazo[2,1-*b*]thiazole-Coupled Natural Noscapiene Derivatives as Anticancer Agents. *ACS Omega* **2019**, *21* (4), 19382–19398. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02789>.
- Noha, R. M.; Abdelhameid, M. K.; Ismail, M. M.; Manal, R. M.; Salwa, E. Design, Synthesis and Screening of Benzimidazole Containing Compounds with Methoxylated Aryl Radicals as Cytotoxic Molecules on (HCT-116) Colon Cancer Cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *209*, 112870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112870>.
- Zhang, Q.; Zhao, K.; Zhang, L.; Jiao, X.; Zhang, Y.; Tang, C. Synthesis and biological evaluation of diaryl urea derivatives as FLT3 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30* (23), 127525. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127525>.
- Diana, S.; Moghimi, S.; Mahdavi, M.; Nadri, H.; Moradi, A.; Firoozpour, L.; Emami, S.; Mouradzadegan, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Quinoline-based imidazole-fused heterocycles as new inhibitors of 15-lipoxygenase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31* (sup3), 205–209. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1206087>.
- Serafini, M.; Torre, E.; Aprile, S.; Massarotti, A.; Fallarini, S.; Pirali, T. Synthesis, Docking and Biological Evaluation of a Novel Class of Imidazothiazoles as IDO1 Inhibitors. *Molecules* **2019**, *24* (10), 1874. <https://doi.org/10.3390/molecules24101874>.
- Amarouch, H.; Loiseau, P. R.; Bacha, C.; Caujolle, R.; Payard, M.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Gayral, P. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues of levamisole. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22* (5), 463–466. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(87\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0223-5234(87)90037-7).
- Saliyeva, L. M.; Slyvka, N. Yu.; Vas'kevych, R. I.; Vovk, M. V. Synthesis of 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole derivatives by electrophilic cyclization of 3-allyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones. *Ukrainian Chemistry Journal* **2016**, *82* (5), 64–70.
- Saliyeva, L. N.; Slyvka, N. Yu.; Mel'nyk, D. A.; Rusanov, E. B.; Vas'kevich, R. I.; Vovk, M. V. Synthesis of spiro[imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole-6,3'-pyrrolidine]derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54* (2), 130–137. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2244-8>.
- Ye, X.; Zhou, W.; Li, Y.; Sun, Y.; Zhang, Y.; Ji, H.; Lai, Y. Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2010**, *66*, 277–285. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1161-z>.
- Kouzi, O.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. 2-Arylidene-1-indandiones as Pleiotropic Agents with Antioxidant and Inhibitory Enzymes Activities. *Molecules* **2019**, *24* (23), 4411. <https://doi.org/10.3390/molecules24234411>.

20. Jain, S.; Kumar, A.; Saini, D. Novel arylidene derivatives of quinoline based thiazolidinones: Synthesis, *in vitro*, *in vivo* and *in silico* study as anti-malarials. *Exp. Parasitol.* **2018**, *185*, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.01.015>.
21. Rajagopalan, P.; Dera, A.; Abdalsamad, M. R.; Chandramoorthy, H. C. Rational combinations of indirubin and arylidene derivatives exhibit synergism in human non-small cell lung carcinoma cells. *J. Food Biochem.* **2019**, *43* (7), 12861. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12861>.
22. Khodair, A. I.; Gesson, J.-P. Sulfur glycosylation reactions involving 3-allyl-2-thiohydantoin nucleoside bases as potential antiviral and antitumor agents. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *142* (1), 167–190. <https://doi.org/10.1080/10426509808029674>.
23. Desai, N. C.; Vaghani, H. V.; Rajpara, K. M.; Joshi, V. V.; Satodiya, H. M. Novel approach for synthesis of potent antimicrobial hybrid molecules containing pyrimidine-based imidazole scaffolds. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23* (10), 4395–4403. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1005-1>.
24. Winter, C. A.; Risley, E. A.; Nuss, G. W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, *111* (3), 544–547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>.
25. Yakovychuk, N. D.; Deyneka, S. Y.; Grozav, A. M.; Humenna, A. V.; Popovych, V. B.; Djuriak, V. S. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems* **2018**, *9* (3), 369–373. <https://doi.org/https://doi.org/10.15421/021854>.
26. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0167282-07#Text> (accessed May 15, 2021), Міністерство охорони здоров'я України, Наказ №167 від 05.04.2007.

Received: 03. 04. 2021

Revised: 27. 04. 2021

Accepted: 11. 05. 2021

Роботу виконано відповідно до основного напрямку досліджень кафедри органічної хімії та фармації Волинського національного університету ім. Лесі Українки «Синтез та функціоналізація конденсованих сполук, які є похідними імідазолів, тіазолів, піридинів, та дослідження їх біологічної активності» (протокол №2 від 16.09.2020), у рамках бюджетних наукових тем відділу механізмів органічних реакцій ІОХ НАН України «Дослідження закономірностей циклоутворення та структурна модифікація нових типів функціональних азинових і азепінових систем» (№ держреєстрації: 0115U004724, період досліджень: 2016–2020 рр.), кафедри медичної та фармацевтичної хімії та кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету «Цілеспрямоване конструювання потенційно біоактивних систем на основі нітрогеновмісних гетероциклів» (№ держреєстрації: 0120U101532, період досліджень: 2020–2024 рр.).