

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)
020100.62 «Химия»
(код и наименование направления подготовки, специальности)
«Медицинская и фармацевтическая химия»
(наименование профиля, специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему «СТРУКТУРНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ДИЗАЙН
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ EGFR-КИНАЗЫ»

Студент(ка)	<u>К.Ю.Талина</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)
Руководитель	<u>Е.В.Сухоносова</u> (И.О. Фамилия)	_____	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой, д.х.н, профессор Г.И. Остапенко
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) _____ (личная подпись)
« _____ » _____ 2016г.

Тольятти 2016 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 2016 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение бакалаврской работы

Студентке Талиной Кристине Юрьевне

1. Тема «Структурно-ориентированный дизайн низкомолекулярных ингибиторов EGFR-киназы»
2. Срок сдачи студентом законченной выпускной квалификационной работы июнь 2016
3. Исходные данные к выпускной квалификационной работе литература по теме исследования
4. Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов, разделов) Введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, заключение, список литературы.
5. Ориентировочный перечень графического и иллюстративного материала презентация
6. Консультанты по разделам не предусмотрены
7. Дата выдачи задания «26» февраля 2016г.

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

Сухоносова Е. В.
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

Талина К. Ю.
(И.О. Фамилия)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(институт)
Химия, химические процессы и технологии
(кафедра)

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой
_____ Остапенко Г.И.
« ____ » _____ 20__ г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы**

Студента: Талиной Кристины Юрьевны
по теме: Структурно-ориентированный дизайн низкомолекулярных ингибиторов EGFR-киназы

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	15.04.2016	15.04.2016	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	14.05.2016	14.05.2016	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	25.05.2016	25.05.2016	Выполнено	

Написание разделов «Результаты и обсуждения», «Введение» «Заключение», «Литература»	30.05.2016	30.05.2016	Выполнено	
Верстка работы, проверка ВКР научным руководителем	1.06.2016	1.06.2016	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	27.06.2016	27.06.2016	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	20.06.2016	20.06.2016	Выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись) Е. В. Сухоносова
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись) К. Ю. Талина
(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Объектами исследования в данной работе являются производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащие тиазольный заместитель в 5-ом или 6-ом положении.

В работе разработан синтетический подход к построению данных производных и получен ряд новых соединений, которые охарактеризованы посредством ИК и ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ и РСА.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	10
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1. Способы получения имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола	11
1.2. Реакции имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазолов с электрофильными агентами.....	26
1.3. EGFR – протеинкиназа.....	31
1.3.1. Исследования ингибирования активности тиразинокиназ erbB2 и EGFR при лечении рака.....	32
1.3.1.1. Соединения GW 2974 и GW 0277 – результат оптимизации лидеров.....	36
1.3.1.2. Повторный анализ данных, стратегия смешивания и совпадения...	40
1.3.2. Лепатиниб – средство лечения рака	43
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	47
2.1. Синтез производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола, содержащих тиазольный фрагмент в 5-ом положении (типа А)	47
2.2. Синтез производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола, содержащих тиазольный фрагмент в 6-ом положении (тип Б).....	54
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	58
3.1. Реагенты и оборудование	58
3.2. Очистка и сушка растворителей	59
3.3. Получение имидазо[1,2- <i>b</i>]тиазола типа А.....	60

3.3.1. Синтез исходных соединений	60
3.3.1.1. Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[<i>d</i>]тиазол-2-амина	60
3.3.1.2. Синтез α -бромкетонов	60
3.3.1.3. Синтез фенацелиевых солей производных тиазоламина.....	61
3.3.1.4. Синтез производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола.....	62
3.3.2. Синтез производных 6-ацетилимидазо[1,2- <i>b</i>]тиазола.....	63
3.3.2.1. Синтез α -бромкетонов производных имидазо[1,2- <i>b</i>]тиазола	68
3.3.3. Синтез <i>N</i> -замещенных 4-(6-фенилимидазо[2,1- <i>b</i>]тиазол-5-ил)тиазол-2-аминов	69
3.4. Синтез имидазо[1,2- <i>b</i>]тиазола типа В	71
3.4.1. Синтез исходных соединений	71
3.4.1.2. Синтез тиобензамида (9а).....	71
3.4.1.3. Синтез 4-хлортиобензамида (9b)	71
3.4.1.4. Синтез производных 5-ацетилтиазола	71
3.4.1.5. Бромирование производных 5-ацетилтиазола	72
3.4.1.6. Синтез тиазолиевых солей тиазол-2-амина.....	72
3.4.2. Синтез производных 6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ЛИТЕРАТУРА	75

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

АТФ	Аденозинтрифосфат
АКТ	Протеинкиназа В
Вос-АА-ОН	<i>трет</i> -Бутоксикарбонил защищенная Аминокислота по гидроксильной группе (ОН)
CDK	Циклин-зависимая киназа
CSN	Тиоционат
c-src	Нерецепторные протеинкиназы
1,2-DCB	1,2-Дихлорбензол
DIC	1,3-Диизопропилкарбодиимид
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
erbB	Семейство тирозинкиназных рецепторов
Erk1/2	Регулируемая внеклеточными сигналами киназа 1/2
EtOAc	Этилацетат
Glu	Глутамин
НВ4а.с5.2, НВ4а.с4.2, НВ4а	Клеточные линии
IC ₅₀	Концентрация 50% ингибирования
Im ₂ CS	Имидазол-2-тион
LCMS	Жидкостная хроматомасс- спектрометрия
Lys	Лизин
MAP	Митоген-активируемая протеинкиназа

OMe	Метокси
PI3K	Фосфоинозитол-3-киназа
PK	Фармакокинетика
PPA	Полифосфорная кислота
SAR	Системная приобретенная устойчивость
s-Raf1	Протоонкоген серин/треонин- протеинкиназы
TBAB	<i>тетра-н</i> -Бутиламмоний бромид
Thr	Треонин
TIE2	Тирозинкиназа с иммуноглобулин- подобными и EGFR-подобными доменами 2
TK	Тирозинкиназа
VEGFR	Фактор роста сосудистого эндотелия
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт

ВВЕДЕНИЕ

Прогресс медицинской химии характеризуется непрерывным поиском и созданием новых, более активных и безопасных препаратов. Данная работа посвящена созданию нового селективного ингибитора протеинкиназы на основе гетероциклической системы имидазо[2,1-*b*]тиазола, обладающей перспективными фармакологическими свойствами.

Протеинкиназы – обширная группа регуляторных белков, отвечающих за многие процессы в клетке, в том числе и на патологические процессы онкогенеза. Настоящие исследования направлены на решение фундаментальной задачи по созданию веществ с потенциальными биологическими свойствами.

За основу низкомолекулярного ингибитора была взята гетеросистема имидазо[2,1-*b*]тиазола, поскольку ее производные входят в состав весьма значимых биологически активных молекул и лекарственных средств. Например, 6-фенилимидазотиазол составляет основную часть коммерчески доступных препаратов Тетрамизола и Левамизола известных своими противоглистными и иммуномодулирующими свойствами. В последние годы интерес к данной гетеросистеме увеличивается, о чем свидетельствует большое количество работ, посвященных синтезу новых производных и изучению их фармакологической активности. Среди широкого спектра фармакологической активности данного класса соединений особенно следует отметить противоопухолевую, антиоксидантную, антиаллергическую, противомикробную активности и ряд других свойств.

Цель работы: разработка и синтез низкомолекулярных ингибиторов EGFR-киназы на основе гетеросистемы имидазо[1,2-*b*]тиазола.

Для успешной реализации цели сформулированы следующие задачи:

1. Разработать синтетическую методологию получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазола с тиазольным фрагментом в 5 и 6 положении.
2. Синтезировать библиотеку производных имидазо[2,1-*b*]тиазола.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Способы получения имидазо[2,1-*b*]тиазола

В виду уникальной фармакологической активности производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, в литературе имеется огромное количество работ, посвящённые синтезу и исследованию свойств данной гетеросистемы. Среди многообразия статей стоит отметить несколько крупных обобщающих обзоров [1-3], в которых детально рассмотрены синтетические аспекты получения имидазо[2,1-*b*]тиазольной системы. Несмотря на освещённость данной темы, предпринята попытка обобщения и систематизации подходов и методов построения имидазо[2,1-*b*]тиазольной системы на основе ретросинтетического анализа.

Ретросинтетическое рассмотрение молекулы имидазо[2,1-*b*]тиазола позволяет выделить пять основных методов синтеза (рисунок 1):

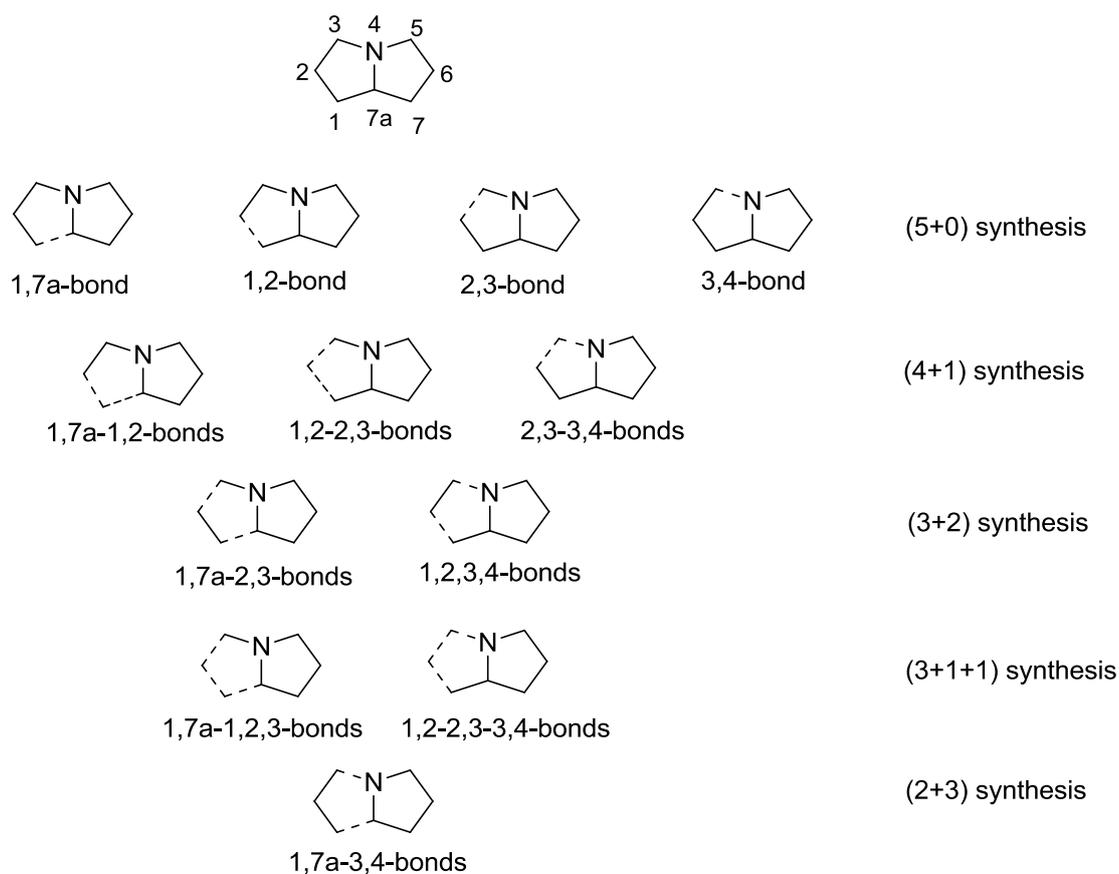


Рисунок 1 – Пять основных методов синтеза

1. (5+0) синтез, основан на внутримолекулярной циклизации соответствующего бифункционального производного имидазола или тиазола (построение 1-7а, 1-2, 2-3, 3-4 связей);

2. (4+1) синтез, основан на двухкомпонентной циклизации X_1 – реагента ($X=C, N$) и соответствующего бифункционального производного тиазола (построение 1-7а и 1-2, 1-2 и 2-3, 2-3 и 3-4 связей);

3. (3+2) синтез, основан на двухкомпонентной циклизации X_2 – реагента ($X=C, N, S$) и соответствующего бифункционального производного имидазола или тиазола (построение 1-7а и 2-3, 1-2 и 3-4 связей);

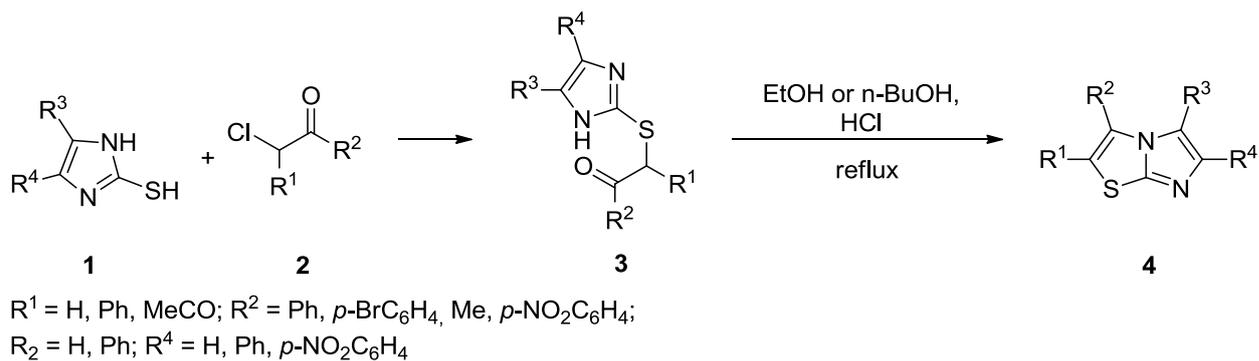
4. (3+1+1) синтез, основан на трехкомпонентной циклизации X_1 – реагента ($X=C, N, S$), Y_1 -реагента ($Y=C, N, S$), соответствующего бифункционального производного имидазола или тиазола (построение 1-7а и 1-2 и 2-3, 1-2 и 2-3 и 3-4 связей);

5. (2+3) синтез, основан на двухкомпонентной циклизации X_3 – реагента ($X=C, N$) и соответствующего бифункционального производного имидазола (построение 1-7а и 3-4 связей).

Большое внимание уделено синтезам двухкомпонентных реакций (3+2) циклизаций имидазо[2,1-*b*]тиазолов. В качестве источников, поставляющих NCN, NCS фрагменты, выступают производные 2-меркаптоимидазола [4-25] или 2-аминотиазола [26-57, 59-81]. Вторым компонентом являются разнообразные α -галогенкарбонильные соединения, такие, как α -галогенкетоны, α -галогенкарбоновые кислоты и др.

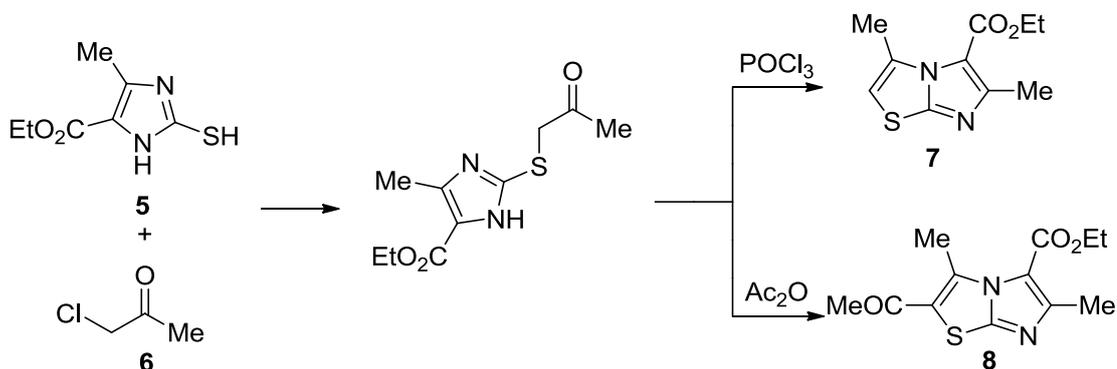
Примером получения полифункциональных производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов является реакция *S*-алкилирования замещенного 2-тиоимидазола **1** α -хлоркетонем **2** с последующей внутримолекулярной циклизацией образующего полупродукта **3** (Схема 1) [4]:

Схема 1



Примечательно, что использование водоотнимающего агента POCl_3 , позволяет получить незамещенный имидазо[2,1-*b*]тиазол во втором положении **7**, а замена POCl_3 на Ac_2O дает 2-ацетильное производное **8** (Схема 2) [5]:

Схема 2



Наравне с 2-тиоимидазолом могут быть использованы соответствующие ди- и тетрагидропроизводные **9**, продукты *S*-алкилирования, которые циклизируются в условиях основного или кислотного катализа (Схема 3-9) [6-14]:

Схема 3

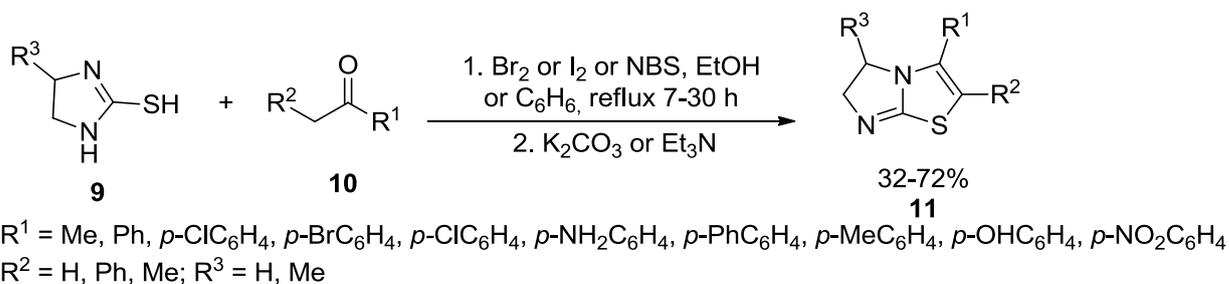


Схема 4

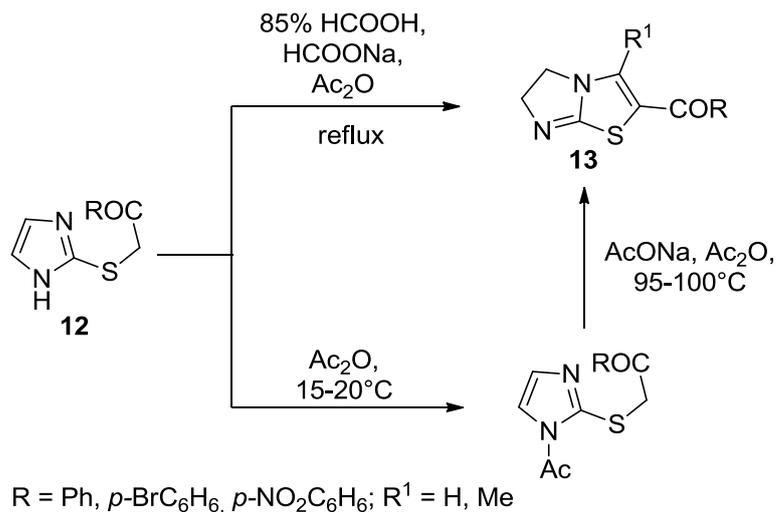


Схема 5

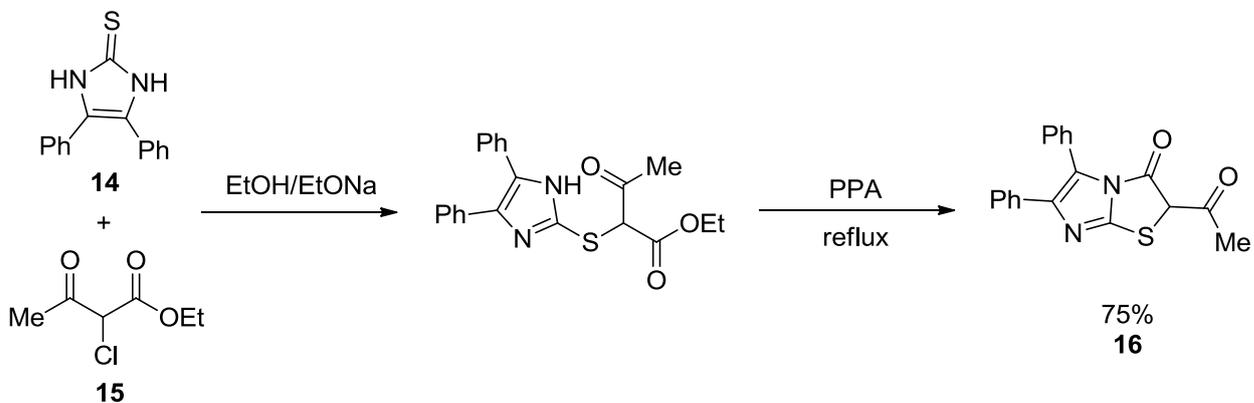


Схема 6

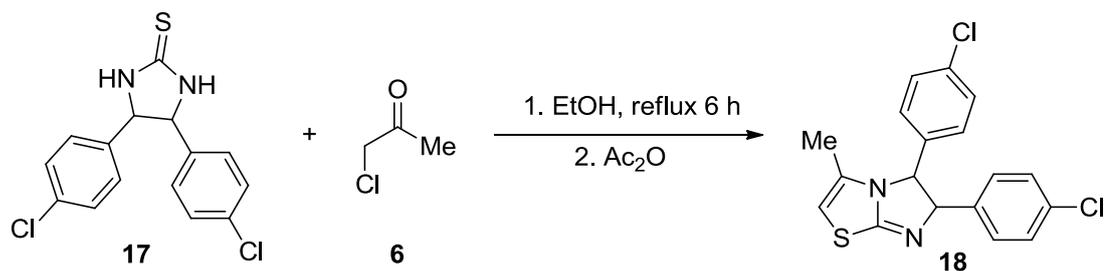
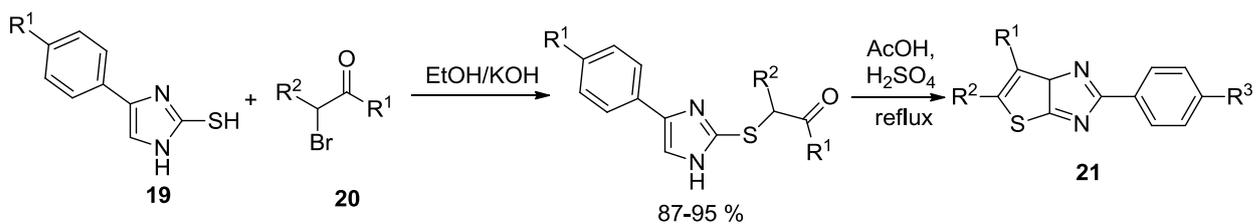
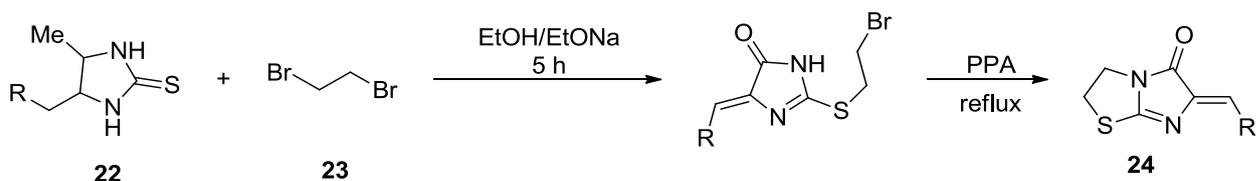


Схема 7



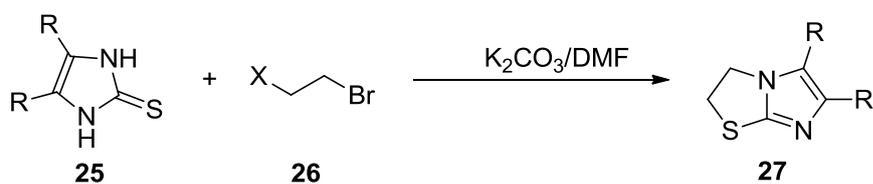
$R^3 = \text{H, Cl, Br}; R^1 = \text{Ph, Me, 4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4; R^2 = \text{H}; R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_4, \text{CH}_2\text{CH}(\text{t-Bu})(\text{CH}_2)_2, \text{CH}_2\text{CHMe}(\text{CH}_2)_2$

Схема 8



$R = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

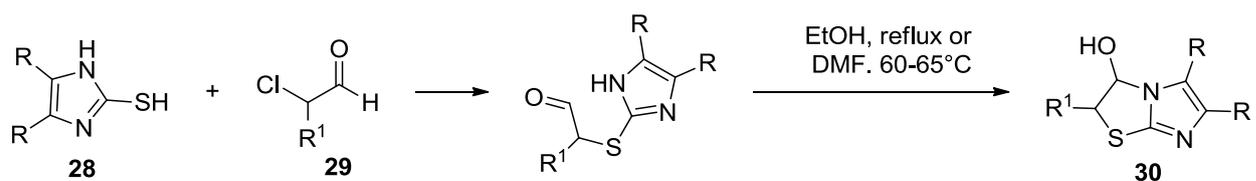
Схема 9



$R = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; X = \text{Cl, Br}$

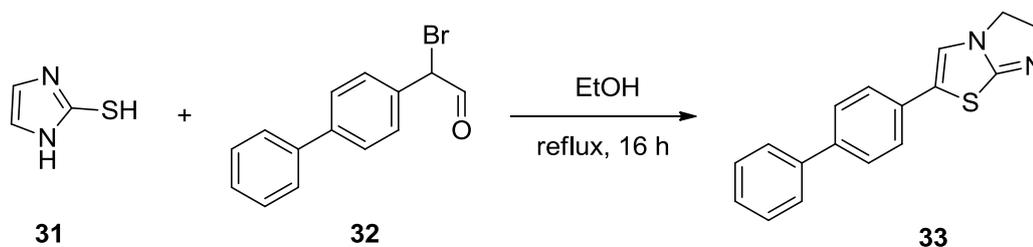
Стоит отметить, что замена α -хлоркетона (α -бромкетона) на производные α -хлорацетальдегидов **29** приводит к 3-гидрокси-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолам **30** с хорошими выходами (Схема 10, 11) [14, 15]:

Схема 10



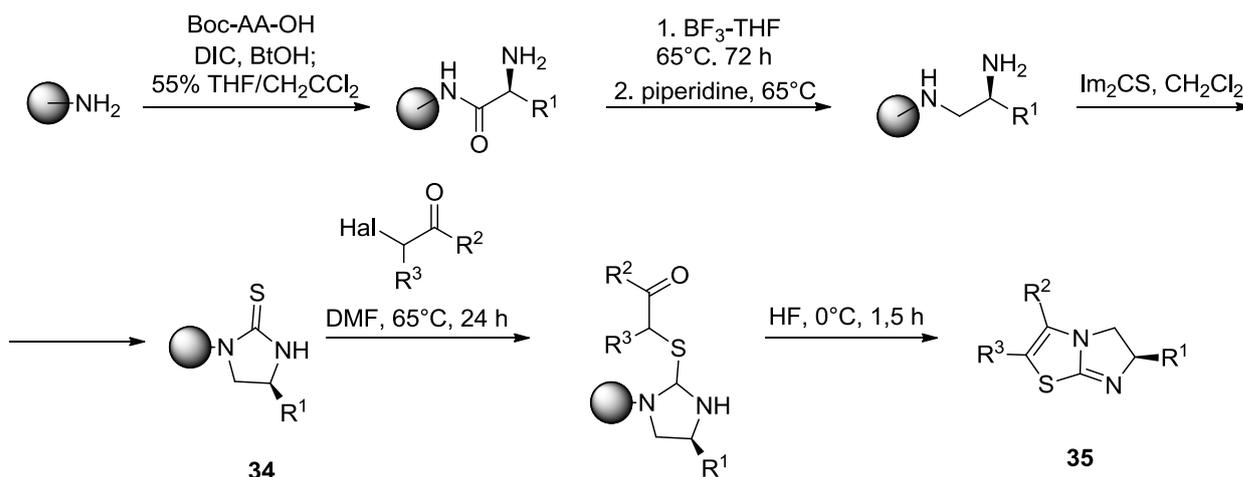
$R = \text{H, Ph}; R^1 = \text{H, Me}$

Схема 11



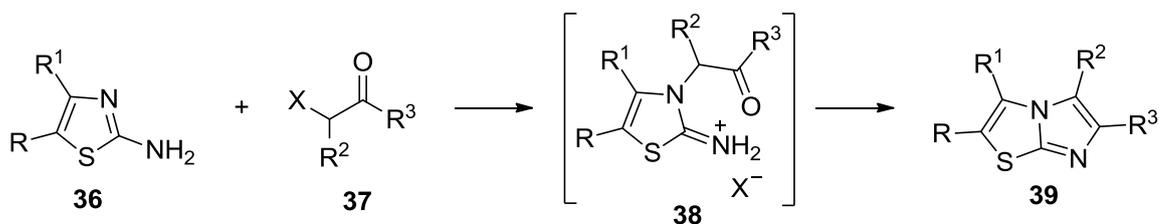
Описываемая стратегия с успехом может быть реализована в условиях твердофазного синтеза. Так Хоугтен с сотрудниками [16] осуществили сборку насыщенного оптически активного 2-тиоимидазола **34** с последующим *S*-алкилированием, внутримолекулярной циклизацией и одновременным отщеплением продукта от подложки под действием безводного HF (Схема 12):

Схема 12



В работах [26-52] раскрыт широкий синтетический потенциал реакции конденсации замещенного 2-аминотиаза **36** с α -хлор- и α -бромкетонем **37**, приводящей к образованию имидазо[2,1-*b*]тиазольного ядра (Схема 13):

Схема 13



R = H, Me, Cl, CO₂Me, Ph

R¹ = H, Me, Et, CH₂CO₂Et, Cl, CO₂Me, Ph

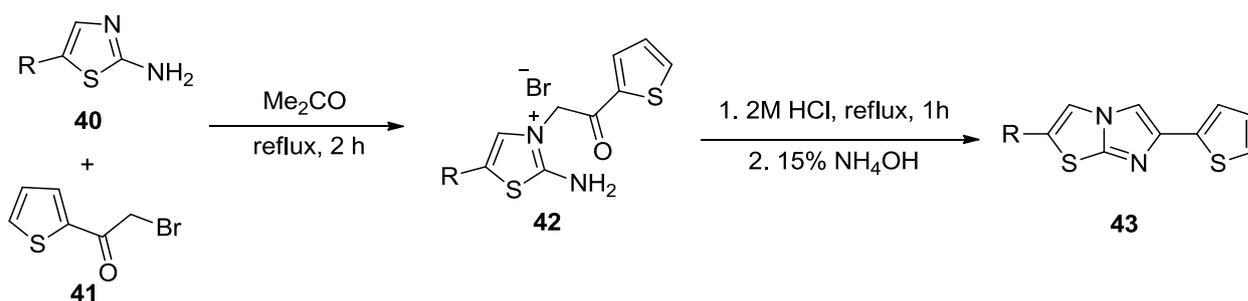
R² = H, Me

R³ = Me, Ph, 5-nitro-furyl, 2-benzofuryl, 3-Me-2-benzofuryl, *p*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄ etc.

X = Cl, Br

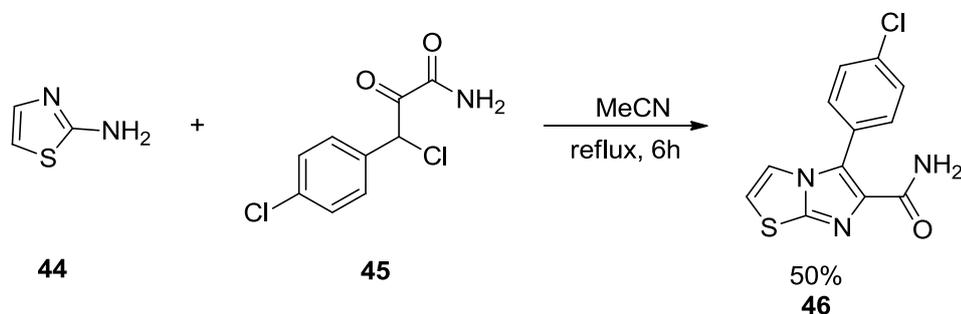
На первой стадии проводится предварительная кватернизация 2-аминотиазола **40** с последующей циклизацией образовавшейся соли **42** в среде водной HCl [34], EtOH/HCl [53-57], AcOH [58, 59], изопропанола [60] и ацетонитрила [61] (Схема 14,15):

Схема 14



R = C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇

Схема 15

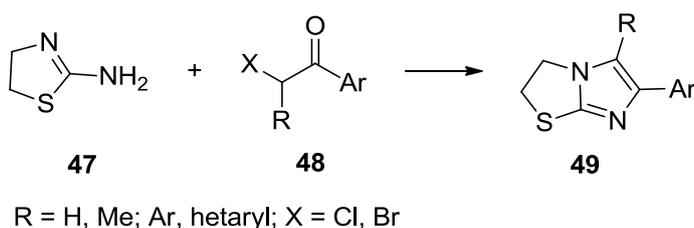


Наибольшие выходы целевых соединений удается получить в случае незамещенных 2-аминотиазолов [62-65] и 4(5)-алкилзамещенных [66-68]. Введение в 4-положение 2-аминотиазола арильного заместителя резко

понижает основность эндоциклического атома азота, и, следовательно, выход имидазо[2,1-*b*]тиазола. Природа заместителя у α -галогенкарбонильном соединении не оказывает существенного влияния на выход продукта.

Замена 2-аминотиазола на соответствующее 4,5-дигидропроизводное **47** приводит к имидазо[2,1-*b*]тиазолу с насыщенным тиазольным фрагментом **49** (Схема 16) [30, 40, 69, 70]:

Схема 16



Наряду с двухстадийным процессом получения имидазо[2,1-*b*]тиазола, активно используется вариант одnoreакторной (3+2) циклизации, где продукт алкилирования 2-аминотиазола образуется *in situ* (Схема 17-20) [57, 62-68]:

Схема 17

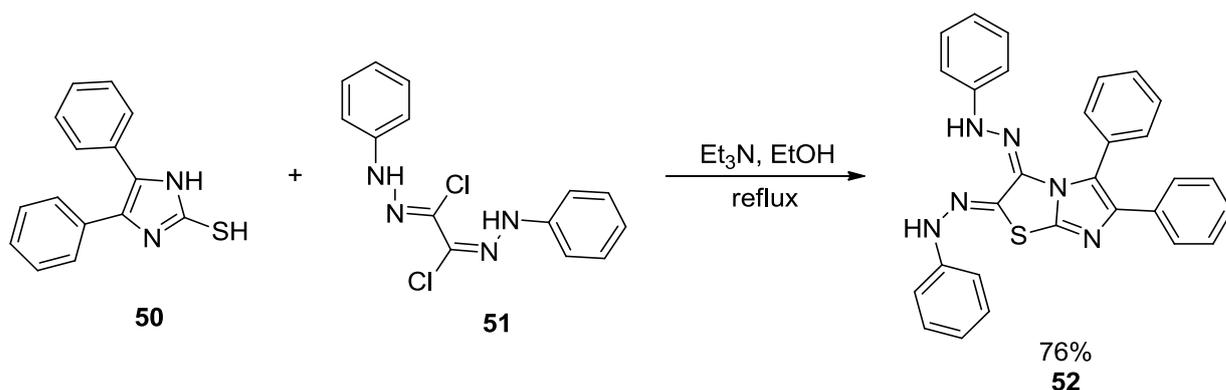


Схема 18

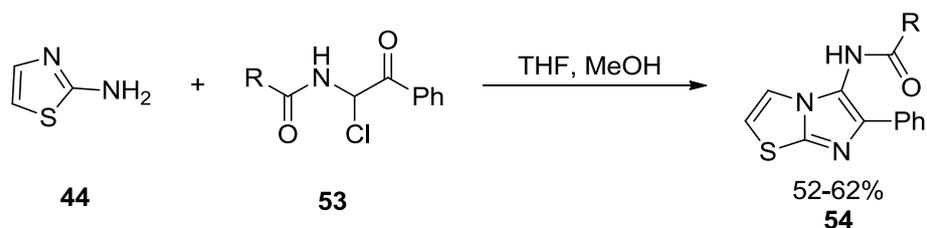


Схема 19

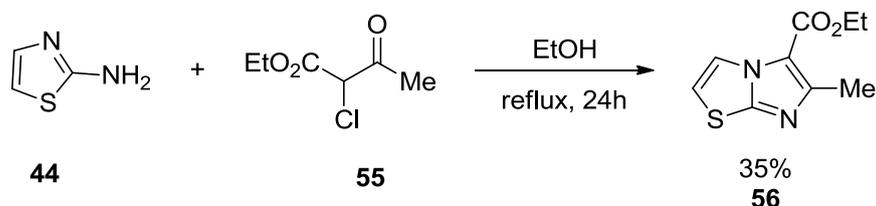
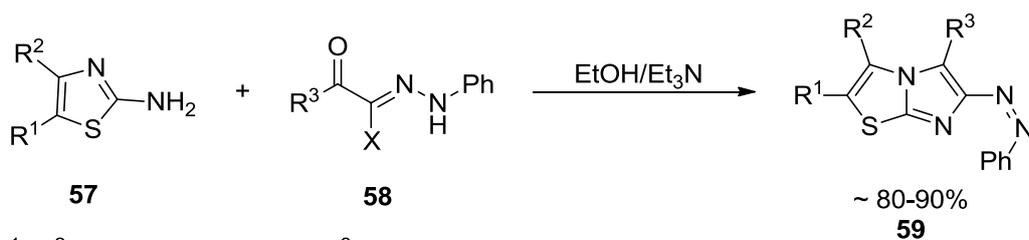


Схема 20



$R^1, R^2 = \text{H, Me, CO}_2\text{Et, Ph}; R^3 = 2\text{-C}_8\text{H}_5\text{O, 2-C}_4\text{H}_3\text{S}; X = \text{Br, Cl}$
 $R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{H, } R^3 = 2\text{-Ph-Me-thiazol-5-yl}; X = \text{Br}$

Как правило, одnoreакторное исполнение данной циклизации находит применение для синтеза бензоконденсированных производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **62, 64** (Схема 21-23) [71, 72]:

Схема 21

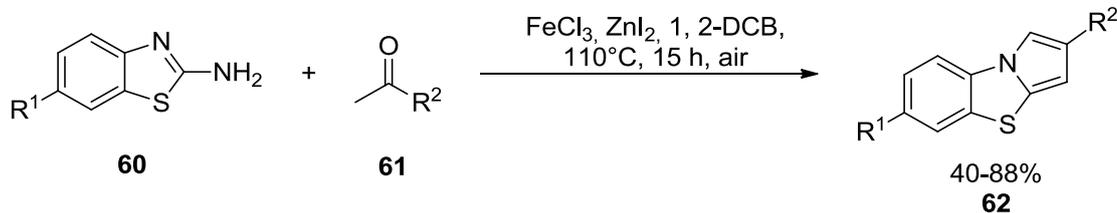
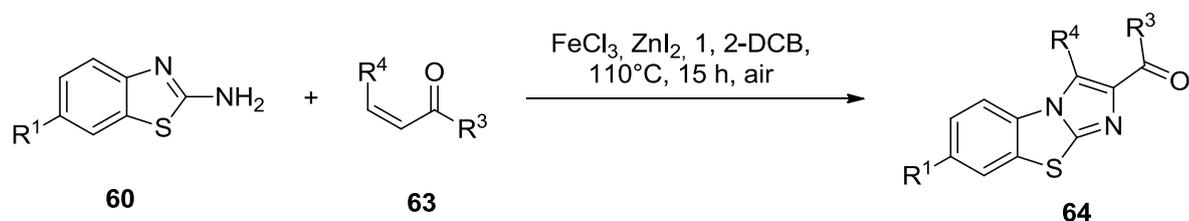


Схема 22

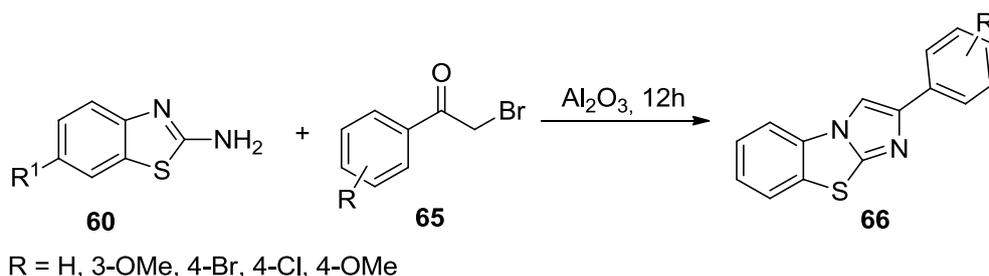


$R^1 = \text{H, Ph, Me}$;

$R^2 = \text{Me, CF}_3, \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-MeOC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-IC}_6\text{H}_4, \text{4-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{3-BrC}_6\text{H}_4, \text{3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{2-BrC}_6\text{H}_4, \text{2-FC}_6\text{H}_4, \text{2-OHC}_6\text{H}_4, \text{2-furyl, 2-thienyl, 1-naftyl, cyclohexyl}$;

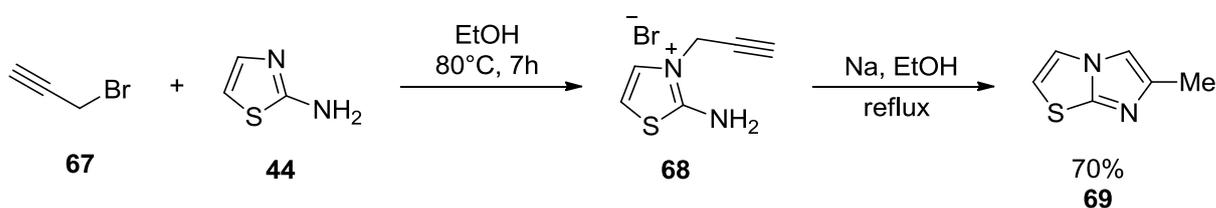
$R^3 = \text{Ph, 2-thienyl}$; $R^4 = \text{4-MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph, 2-thienyl}$

Схема 23



Достаточно интересна вариация данного метода, заключающаяся в использовании синтетического эквивалента α -галогенкетона [73-76, 18, 78]. Так, использование в качестве X_2 -компонента пропаргилбромид **67** дает соответствующий продукт N -алкилирования **68**, который с легкостью претерпевает внутримолекулярную циклизацию в условиях основного катализа с образованием 6-метилимидазо[2,1-*b*]тиазола **69** с умеренным выходом (Схема 24):

Схема 24



Значительно повысить выход продукта и одновременно обеспечить введение в 6 положение имидазо[2,1-*b*]тиазола бензильных заместителей позволяет использование металлокомплексного катализа [74-76]. Образование продукта кватернизации 2-аминотиазола **68** происходит *in situ*, с последующей реакцией Соногаширы и внутримолекулярной циклизацией N -(3-фенилпроп-2-ин-1-ил)тиазол-2(3H)имина **70** (Схема 25, 26):

Схема 25

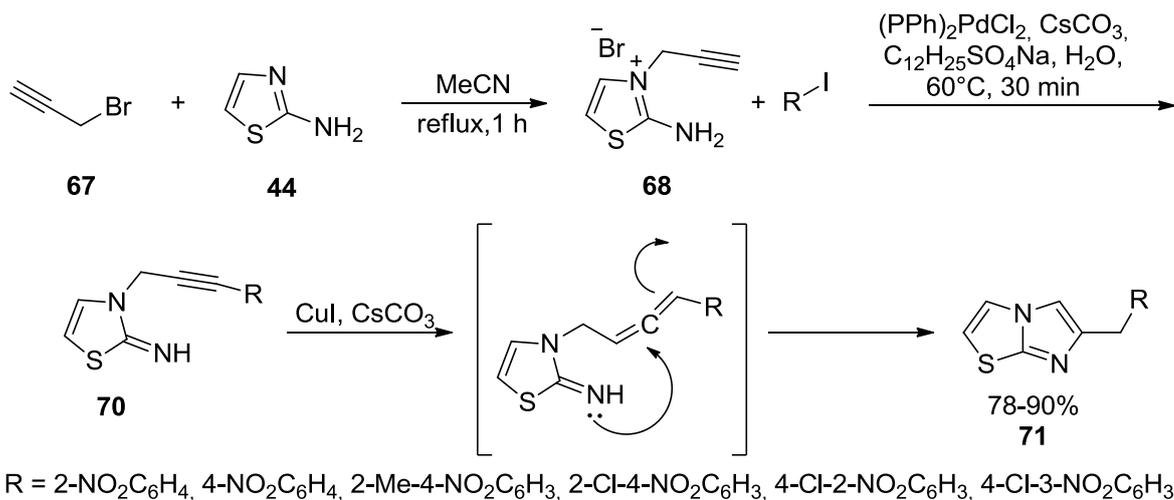
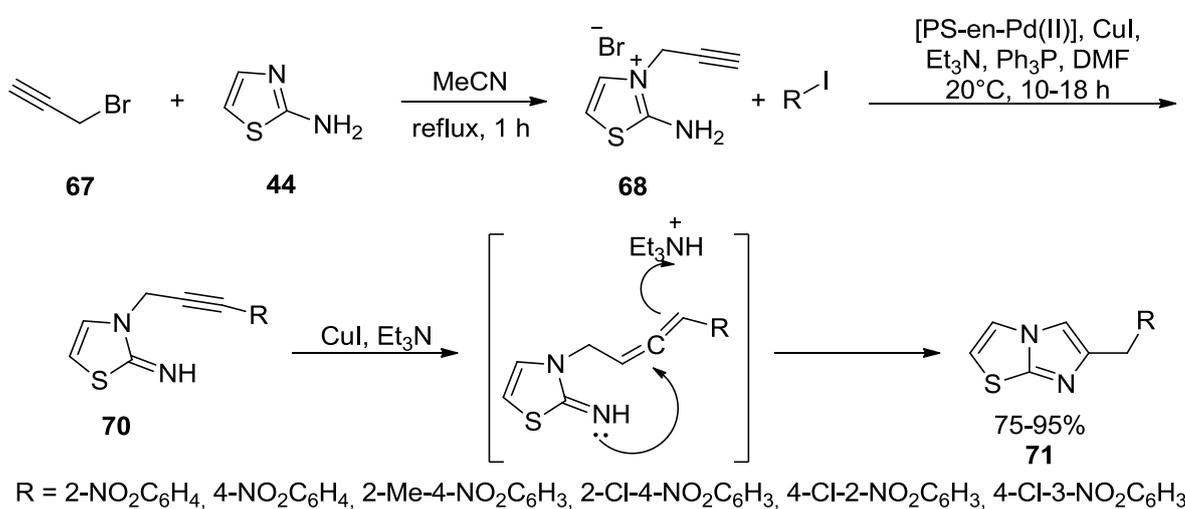
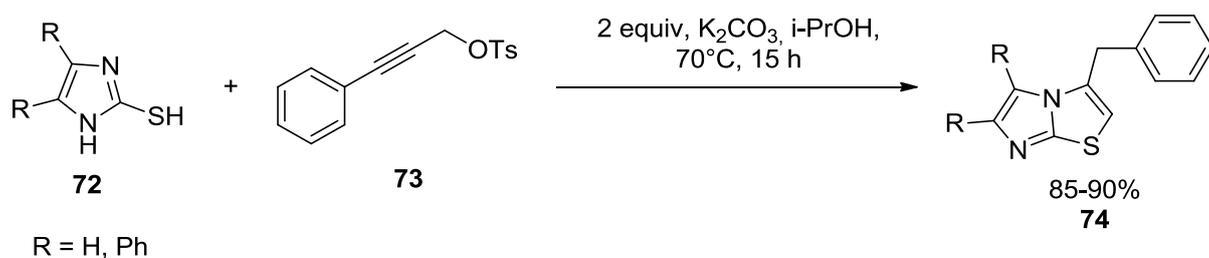


Схема 26



При использовании 2-меркаптоимидазола **72** вместо 2-аминотиазола **44** и тозилата фенилпропаргилового спирта **73** под действием поташа удается с высокими выходами получить 3,5,6-тризамещенный имидазо[2,1-*b*]тиазол **74** (Схема 27) [18]:

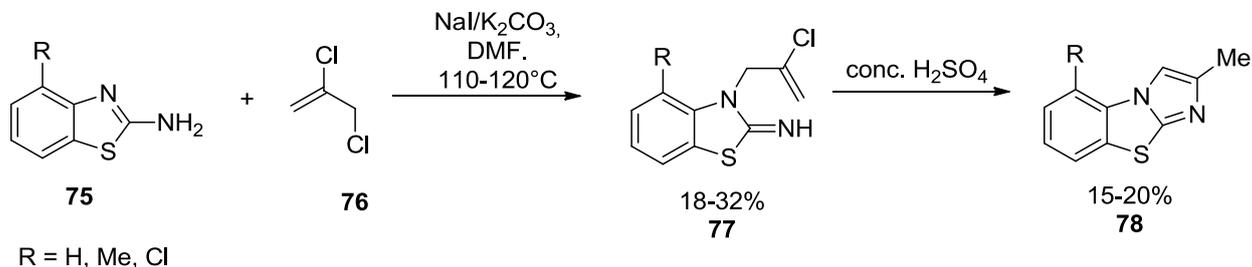
Схема 27



Наравне с использованием ацетиленов возможно вводить в реакцию производные 2,3-дихлорпропена **76** [77]. Однако стоит отметить, что

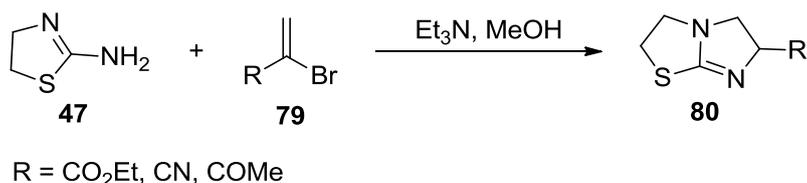
циклизация продуктов алкилирования осуществляется в жестких условиях и требует использования концентрированной серной кислоты, что, в свою очередь, приводит к умеренным выходам продуктов реакции (Схема 28):

Схема 28



Использование производных α -бромакриловой кислоты **79** в условиях основного катализа позволяет с хорошими выходами получить 5,6-тетрагидропроизводные имидазо[2,1-*b*]тиазолы **80** (Схема 29) [78]:

Схема 29



С практической стороны интересными оказались реакции с использованием X₂-реактента на основе электрофильных эпоксидов. Реакция различных 2-тиоимидазолов **31** с эпоксидами **81**, содержащими электроноакцепторные группы, приводит к образованию имидазо[2,1-*b*]тиазолов **82** с хорошими выходами (Схема 30-34) [19-21, 79]:

Схема 30

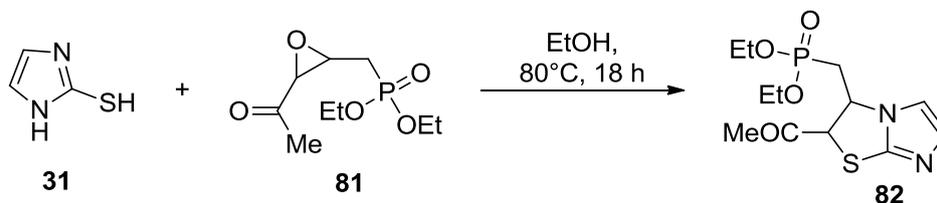
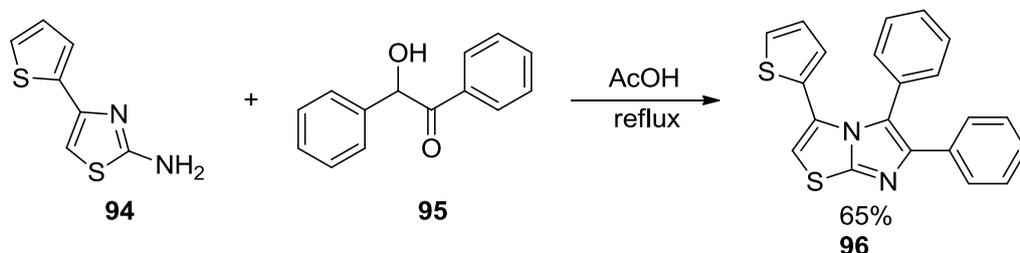


Схема 31

аминотиазола **94** с бензоином **95** в среде уксусной кислоты [80]. Это один из немногочисленных примеров, где в ходе (3+2) циклизации удается ввести в 3-положение имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента (гет)арильный заместитель (Схема 36):

Схема 36



Новые синтетические возможности в получении 3-алкил- и 3-арилзамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **98**, **100** при использовании, в качестве X_2 -реагента, солей йодония **97**, **100** [81, 82]. Молекула 2-тиазолидонтiona **84** выступает в данном превращении в качестве поставщика CSN (Схема 37, 38):

Схема 37

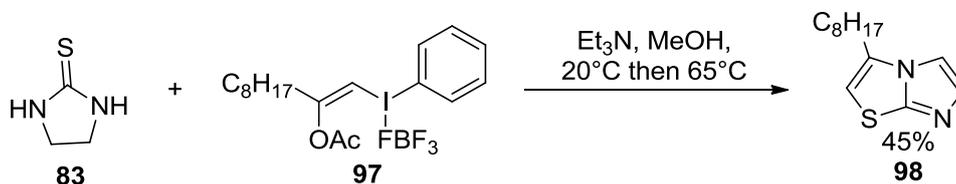
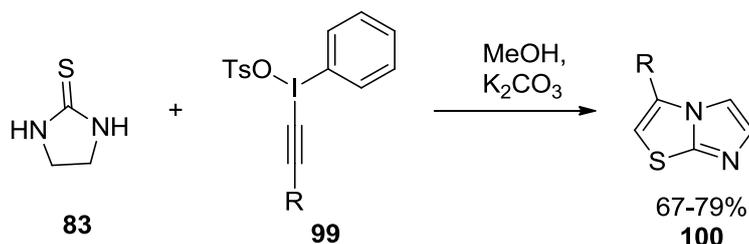


Схема 38



R = Ph, *p*-FC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *p*-BuC₆H₄, t-Bu

Применение в качестве синтетических эквивалентов X_2 -реагента ацетилендикарбонильных соединений **102**, **105** открывает возможность получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов, функционализированных как по тиазольному **103** [83], так и по имидазольному фрагменту **106**, **108** (Схема 39-41) [84]:

Схема 39

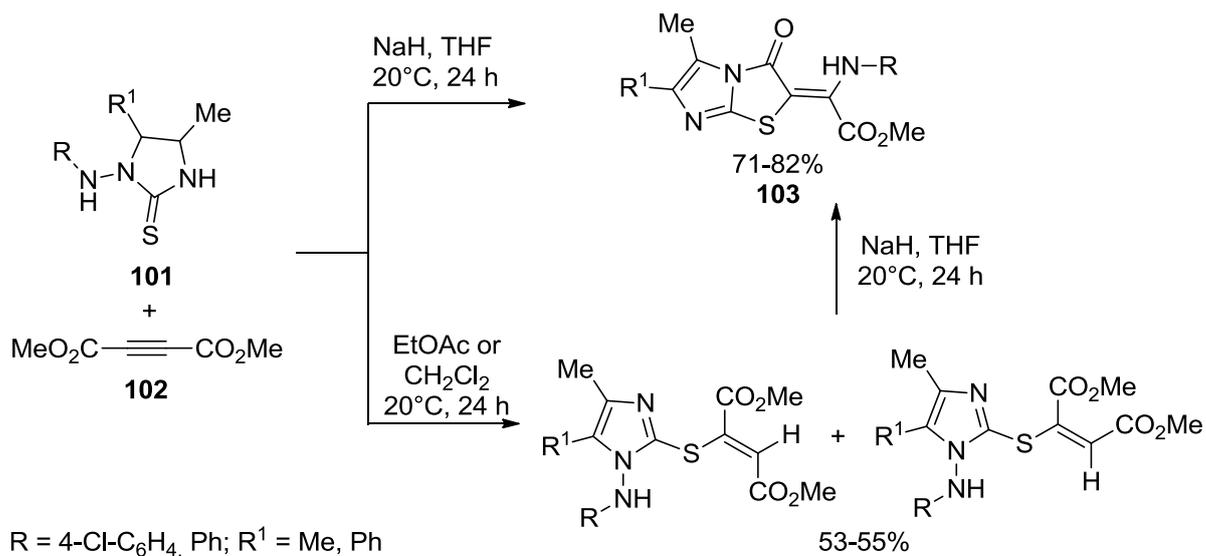


Схема 40

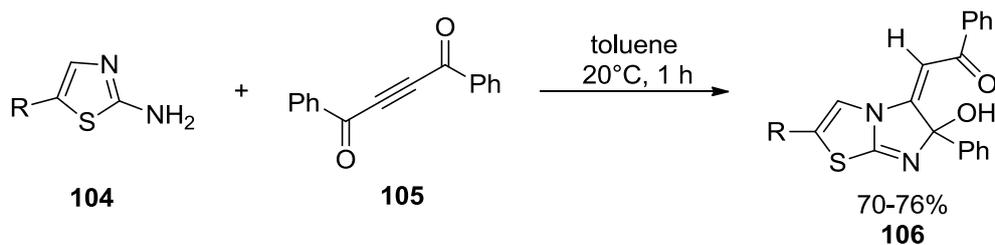
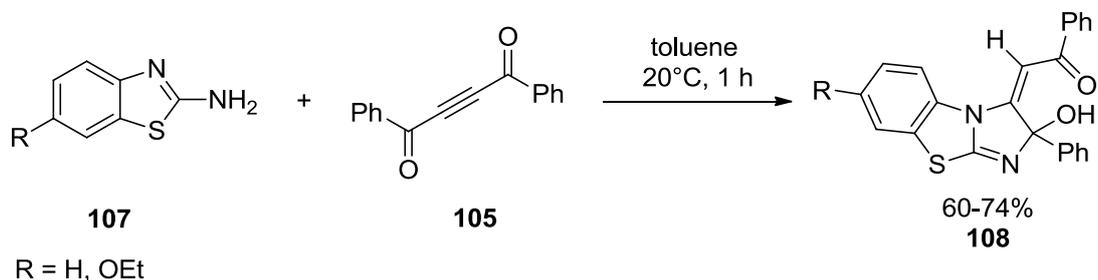
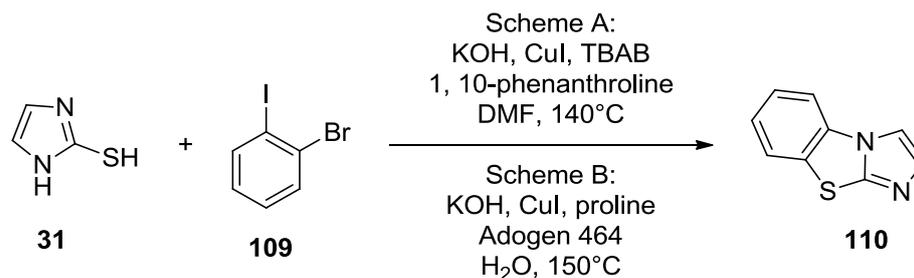


Схема 41



Использование каталитической системы на основе одновалентной меди [17] позволяет получать как незамещенный бензоконденсированный имидазо[2,1-*b*]тиазол **110**, так и его различные функциональные производные, путем варьирования природы заместителя в 2-тиоимидазоле и условий циклизации (Схема 42):

Схема 42



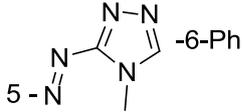
1.2. Реакции имидазо[2,1-*b*]тиазолов с электрофильными агентами

Хорошо изучены реакции электрофильного замещения имидазо[2,1-*b*]тиазола, хотя в большинстве случаев были получены производные, замещенные в 6 положении. Собранные данные, приведенные в таблице 1, показывают, что нитрозирование (запись 1-7), нитрование (запись 8, 9), бромирование (запись 13-17), диазосочетание (запись 10-12), формилирование (запись 18-21), и аминотетилирование (запись 22-29) 6-замещенных соединений протекает исключительно по 5-положению. Нитрование 6-хлороимидазо[2,1-*b*]тиазола смесью концентрированной серной и азотной кислот приводит к получению производных 5-нитроимидазо[2,1-*b*]тиазола, нитрованию подвергается фенильное кольцо, а также в кольцо имидазола (запись 8) [86].

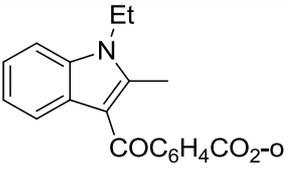
Таблица 1 - Реакции электрофильного замещения имидазо[2,1-*b*]тиазола

№	Заместители в исходном соединении	Заместители в продукте реакции	Условия реакции	Выход	Ссылка
1	2,3- Me_2 -6-Ph	2,3- Me_2 -5-NO-6-Ph	NaNO_2 , AcOH	62	[89] ¹
2	3-Me-6-Ph	3-Me-5-NO-6-Ph	NaNO_2 , AcOH	82	[89] ¹
3	6-Ph	5-NO-6-Ph	NaNO_2 , AcOH (водн.)	-	[86]
4	6-(2-фурил)	5-NO-6-(2-фурил)	NaNO_2 , AcOH (водн.)	86	[85]

5	3-Ме-6-(2-фурил)	3-Ме-5-NO-6-(2-фурил)	NaNO ₂ , AcOH (водн.)	81	[85]
6	6-(5-Br-2-фурил)	5-NO-6-(5-Br-2-фурил)	NaNO ₂ , AcOH (водн.)	97	[85]
7	2-Ме-6-(5-Br-2-фурил)	2-Ме-5-NO-6-(5-Br-2-фурил)	BuONO, C ₆ H ₆ , комн. темп.	79	[85]
8	6-Ph	5-NO ₂ -6-(<i>n</i> -O ₂ NC ₆ H ₄) (A) + 6-(<i>n</i> -O ₂ NC ₆ H ₄) (B)	HNO ₃ (конц.), H ₂ SO ₄ (конц.)	-	[86]
9	6-Cl	5-NO ₂ -6-Cl	HNO ₃ (конц.), H ₂ SO ₄ (конц.), 5 – 10°C	86	[90]
10	6-Ph	5-N ₂ Ph-6-Ph	PhN ₂ ⁺ X ⁻ , пиридин, 2 – 4°C	-	[86]
11	6-Ph	5-N ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ - <i>o</i> -Ph	<i>o</i> -O ₂ NC ₅ H ₄ N ₂ ⁺ Cl ⁻ AcOH (водн.)	60	[89] ²

12	6-Ph		$o\text{-O}_2\text{NC}_5\text{H}_4\text{N}_2^+\text{Cl}^-$	-	[91] ³
13	6-Me	5-Br-6-Me ⁴	-	-	[92]
14	6-(2-фурил)	5-Br-6-(2-фурил)	Br ₂ (1 экв.), CHCl ₃ , при комнатной температуре	87	[92]
15	6-(2-фурил)	5-Br-6-(5-Br-2-фурил)	Br ₂ (2 экв.), CHCl ₃ , при комнатной температуре	83	[92]
16	6-(2-фурил)	5-Br-6-(5-Br-2-фурил) ⁵	Br ₂ (> 3 экв.), CHCl ₃ , при комнатной температуре	-	[92]
17	3-Me-6-(2-фурил) ⁶	3-Me-5-Br-6-(2-фурил)	Br ₂ (2 экв.)	93	[92]
18	6-Cl	5-CHO-6-Cl	POCl ₃ , DMF, CHCl ₃ , при кипячении	57	[90, 93]
19	6-Me	5-CHO-6-Me	POCl ₃ , DMF, при комнатной температуре	60	[94]
20	6-Ph	5-CHO-6-Ph	POCl ₃ , DMF, при комнатной температуре	81	[94]
21	6-Br	5-CHO-6-Br	POBr ₃ , DMF, 80°C	73	[94]

22	6-Cl	5-CH ₂ NMe-6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, при кипячении	14	[90]
23	6-Cl	5-CH ₂ NEt ₂ -6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, MeOH, при кипячении	27	[90]
24	6-Cl	5-CH ₂ N(C ₂ H ₄ OH) ₂ -6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, MeOH, при кипячении	27	[90]
25	6-Cl	5-[CH ₂ -1-пирролдин]-6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, MeOH, при кипячении	70	[90]
26	6-Cl	5-[CH ₂ -1-пиперидин]-6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, MeOH, при кипячении	66	[90]
27	6-Cl	5-[CH ₂ -1-морфолин]-6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, MeOH, при кипячении	58	[90]
28	6-(2-фурил)	5-[CH ₂ -1-пиперидин]-6-(2-фурил)	Вторичный амин, CH ₂ O, AcOH, при нагревании	79	[95]

29	3-Me-6-(2-фурил)	3-Me-5-[CH ₂ -1-морфолин]-6-(2-фурил)	AcOH, при нагревании	81	[95]
30	5-C ₆ H ₄ OMe-p	5-C ₆ H ₄ OMe- <i>n</i> -6-R ⁷		-	[96]

¹ Реакции относящиеся к нитрозированию имидазо[2,1-*b*]тиазолов [97];

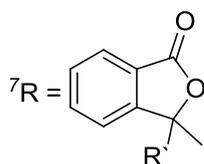
² Ряд производных 5-арилазо-6-ариллов описаны в этой статье;

³ Производные 5-арилазо-6-фенила описаны в работах [91] и [98];

⁴ Обработывая эти соединения NH₄SCN, они преобразуются в 5-SCN-6-Me;

⁵ Выделяют в виде гидробромид пербромид;

⁶ Рекомендуется обратить внимание на источники, где более подробно описана реакция бромирования этого соединения;



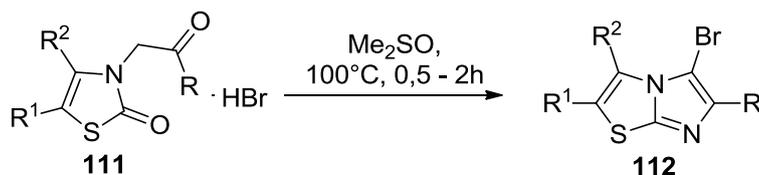
(R' = 1-ethyl-2-methylindol-3-yl)

Подробно изучена реакция бромирования 6-(2-фурил)имидазо[2,1-*b*]тиазола. При взаимодействии одного эквивалента брома в хлороформе и 6-(2-фурил)производного получается исключительно 5-бром-6-(2-фурил)имидазо[2,1-*b*]тиазол, тогда как использование двух эквивалентов приводит к образованию 5-бром-6-(5-бром-2-фурил) производного имидазо[2,1-*b*]тиазола [85].

Тем не менее, бромирование (Br₂/CHCl₃ или Br₂/AcOH) 6-(2-фурил)имидазо[2,1-*b*]тиазола проходит в фурановом кольце [87]. Эти результаты показывают, что реакционная способность имидазольного кольца в реакциях бромирования снижается при протонирования атома N-7. 5-Бром

производные **112** образуются в реакциях электрофильного замещения с последующей циклизацией гидробромида тиазола **111** в присутствии диметилсульфоксида (Схема 45) [88]. Это объясняется тем, что диметилсульфоксид окисляет бромид до молекулярного брома на стадии циклизации.

Схема 45



R	R ¹	R ²	Yield (%)	mp (°C)
p-O ₂ NC ₆ H ₄	H	H	87	231-234
(5-nitro-2-furyl)	H	2-furyl	96	>300

1.3. EGFR – протеинкиназа

Большинство клеток в организме человека используют системы связи, включающие в себя сигнальные каскады, которые соединяют сообщения из внутриклеточного пространства в основном за счет факторов роста, цитокинов и гормонов.

Передача сигналов пролиферации клеток инициируется лигандом – индуцированной димеризацией рецепторов фактора роста через образование гетеро – и гомодимеров с членами рецепторов киназы I, а именно EGFR (ErbB1), erbB2 (HER2), неактивные тирозинкиназы ErbB3 и ErbB4 [99]. Нарушение сигнализации экспрессии или конститутивной активации связано с ростом опухоли (например: рак груди, желудка, толстой кишки, головы, шеи, яичников или немелкоклеточный рак легких (NSCLC)) [100]. Учёными GlaxoSmithKline обнаружены малые молекулы ингибиторы EGFR и erbB2 тирозинкиназ. Более чем 500 различных киназ находятся в человеческих клетках, каждая из которых участвует в биологических процессах, что является основной проблемой при разработке селективных ингибиторов. Соединения связываются с сайтом АТФ специфичных киназ, избегая тех, которые могут привести к побочным эффектам или к токсичности.

Известны высокоактивные ингибиторы EGFR тирозинкиназы, которые в настоящее время подвергаются клиническим испытаниям противораковой терапии (рисунок 2) [101-103]. У ведущих соединений данной области пока нет явных сходств между собой, различен профиль ингибирования киназ, механизмы торможения, их свойства в организме, и многое другое [104].

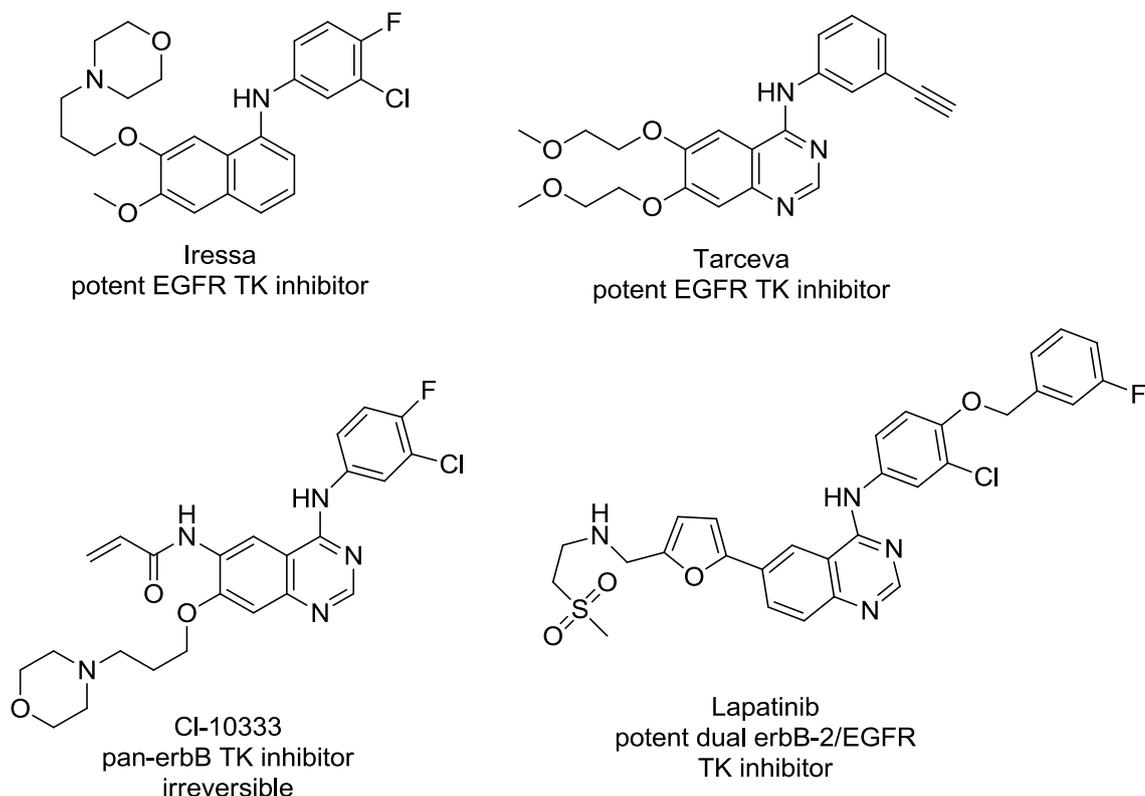


Рисунок 2 – Сильнодействующие ингибиторы тирозинкиназы семьи ErbB

Онкоген erbB1 (EGFR), семейства erbB, был обнаружен в 1984 [105], а год спустя онкоген erbB2 [106]. В 1989 году дополнительно подтверждено, что онкоген является хорошей мишенью для атаки лекарственными средствами [107].

1.3.1. Исследования ингибирования активности тирозинкиназ erbB2 и EGFR при лечении рака

В течении нескольких лет 1980-х годов, Wellcome Foundation подвергали клиническим исследованиям рецептор erbB2, в качестве онкогена, инициирующего рак молочной железы [107]. Общая схема сигнального пути показана на рисунке 3. В целом структура белка

одинаковая, однако четыре члена из семейства erbB, имеют различные сайты связывания автофосфорилирования со специфичными рецепторами. Например, у erbB3 отсутствует внутрикиназная активность, а erbB2 имеет два неизвестных лиганда, но зато имеет высокую трансформирующую способность [108].

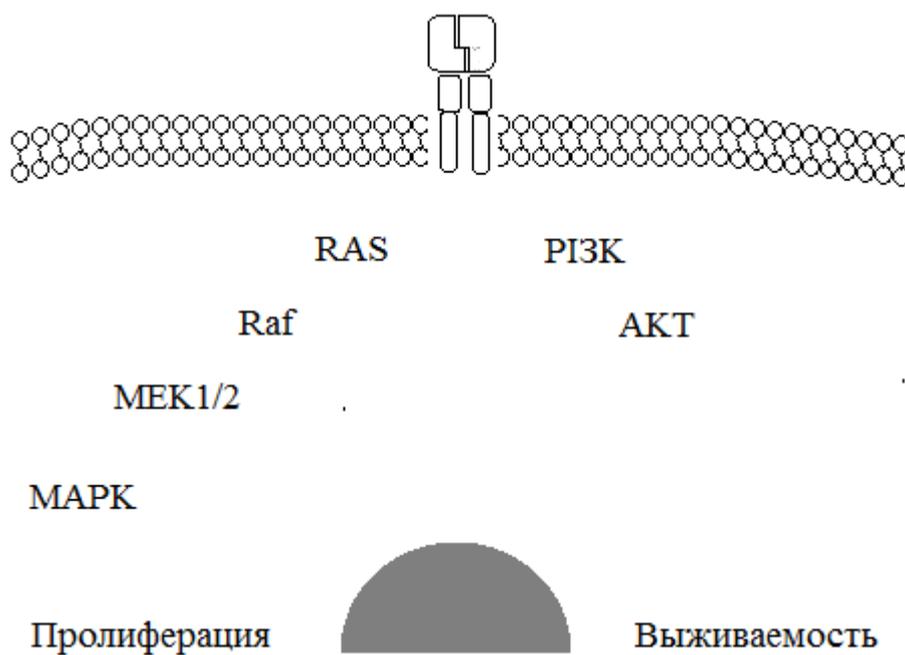


Рисунок 3 – Схема механизма сигнального пути ErbB

Эти рецепторы семейства erbB связываются с лиганд – связывающими доменами, с гидрофобными мембран-связывающими областями, и внутриклеточными доменами, содержащими функцию киназ [109]. Гомо – или гетеродимеризация рецепторов erbB после определенных внеклеточных связываний с лигандами, активируют внутреннюю тирозинкиназную активность через автофосфорилирование, или гетеродимеризацию трансактивации – автофосфорилирование erbB2. Образование димеров в семействе erbB активирует пути киназ Erk1/2 MAP и PI3K/AKT [109; 110].

Wellcome Foundation в Бекенхеме в начале 90-х обратили особое внимание на семейство тирозинкиназ erbB/EGFR. Интерес был сфокусирован на EGFR и на менее описанном рецепторе erbB2. Начальные исследования EGFR были проведены с использованием рецепторов/киназ, выделенных из клеток A-431 с гиперэкспрессией EGFR, с применением радиометрического

измерения автофосфорирования. Исследовательской команде в Бекенхеме удалось клонировать и выделить составляющие рецептор *erbB2*. Структура содержала внутримолекулярные части рецептора киназ и показывала функциональную активность. Команде удалось целенаправленно определить взаимодействие протеинов с малыми молекулами, посредством радиометрического анализа заместительного фосфорирования. Были также получены некоторые клонированные клеточные линии, что позволило связать соединения с их специфическим механизмом внутриклеточного ингибирования автофосфорирования *erbB2*, а не ингибированием другой киназы. Клеточные линии, выделенные из человеческой груди, были разработаны в качестве *erbB2* оверэкспрессирующих линий NB4a.c5.2 и NB4.c4.2, содержащие изменённый *ras* (цепь передачи необходимого ингибирования сигнала), который служит ключом к контролю селективности. Пока работы продолжались, Брэндт и коллеги дополнительно подтвердили актуальность исследования (1995), описав прогностическое влияние онкогенов *erbB* при различных случаях рака. Скрининг на ранних этапах разработки лекарства проводился довольно умеренно, но целенаправленно. Скрининг различных типов киназ, показал у них различную степень активности. Разработка последовательности скрининга положила начало полного химического исследования оптимизации в середине – конце 1994 года. Новой целью исследования стало Открытие PD153035, у которого селективная активность относительно EGFR была продемонстрирована впервые [111].

В связи с открытием активности относительно EGFR у анилинохиназолина, были получены соединения на основе данной структуры. Первые полученные соединения содержали или незамещённый хиназолин или 6,7-диметокси производные, как показано на рисунке 3. Был синтезирован ряд замещённых анилина, акцентируя внимание на промежуточную и синтетическую доступность. Соединения, полученные в годы между соблюдением правил Липинского [112] и открытием принципов

эффективного дизайна лиганд [113], имели малые молекулярные массы (менее 400 Da) со значениями logP, позволяющими проводить дальнейшую оптимизацию. Кроме того, все соединения, полученные для ингибирования цели, включая интермедиаты, прошли скрининг в ферментативных и клеточных анализах.

Среди данных соединений в тестах с киназами erbB2 и EGFR наблюдалась следующая тенденция – высокая активность у 6,7-диметоксизамещенных структур. При замещении анилинового фрагмента на протяжении исследования наблюдалось постоянство SAR. Например, такие заместители, как галогены или метокси группы, особенно в положении 3 анилина **114** (рисунке 4) – показывают умеренную активность относительно EGFR и erbB2, но взаимодействие с erbB2 может быть значительно усилено включением крупного заместителя в 4 положение **116** [114].

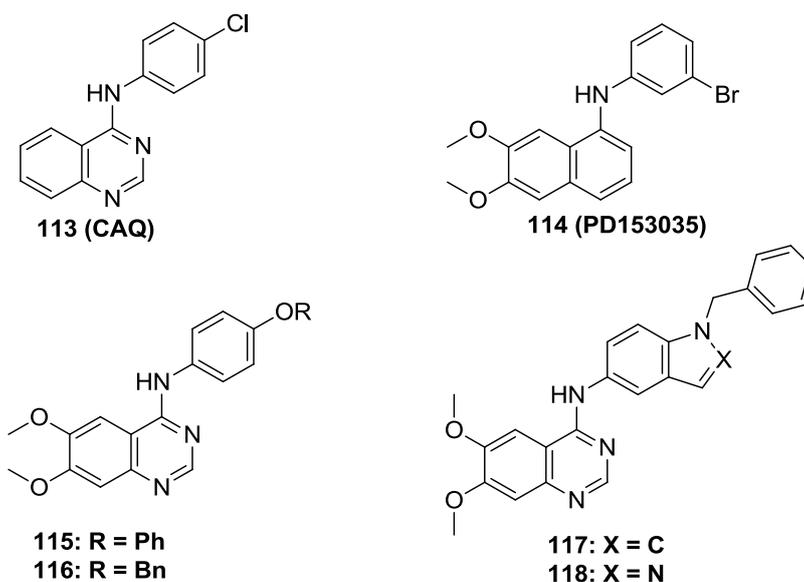


Рисунок 4 – Мощные ингибиторы тирозинкиназы семейства ErbB

Схожие заместители, такие как 4-феноксанилин **115** показывают хорошую активность, но более плохую киназную селективность. Среди прочих «крупных» заместителей можно выделить 4-(*N*-бензилиндол-5-ил)хиназолин **117** и 4-(*N*-бензилиндазол-5-ил)хиназолин **118**. Эти данные являлись важными для открытия сильного ингибитора erbB2.

Было важным определить, что ингибирование является необходимой целью, для оценки эффективного ответа у животных. За неимением других вариантов в то время, для оценки антираковой активности была выбрана модель человеческого ксенотрансплантата мышцы, чьи соответствующие клеточные линии подвергались росту под действием сигнализации семейства *erbB*. Ранние исследования ксенотрансплантата были выполнены для **116** и **118**, потому как их клеточная активность в линиях, управляемыми EGFR и *erbB2*, была хоть и не столь сильной, но содержала искомый механизм. Оценка эффективности *in vivo* велась относительно *erbB2*, путём применения клеточных линий желудка N87, которые контролируются в основном *erbB2*, при дозировке 10 мг/кг в 25% β-циклодекстрин сульфобутильном эфире. Индазолилхиназолин **118** демонстрировал активность выше анилинхиназолина. Анилинхинолин **116** показал селективное ингибирование семейства киназ *erbB*, наряду с 30 другими киназами, включая: c-src, c-Raf1, VEGFR2, TIE2, и CDK2. Комбинируя данные по киназному профилю структуры лидера с клеточной активностью в соответствующих раковых линиях, можно получить двойные ингибиторы тирозинкиназ EGFR/*erbB2*. Приоритетным проектом в Глаксо Wellcome стало соединение **116**, которое служило для оценки определения модели *in vivo* и подтверждения возможности перехода к оптимизации.

1.3.1.1. Соединения GW 2974 и GW 0277 – результат оптимизации лидеров

Модификация ядра хиназолина стала следующим шагом для медико-химической компании по поиску активности и SAR, путей уменьшения logP и улучшению физико-химических свойств. Ряд гетероатомов был изучен с целью получения альтернативы фенильному кольцу хиназолина. Среди них присутствовали тиопиримидины, например, соединение **119** на рисунке 5, и региоизомеры пиридопиримидиновой системы. Наиболее интересной альтернативой был пиридо[3,4-*d*]пиримидин, представленный на рисунке 5, соединение **120**.

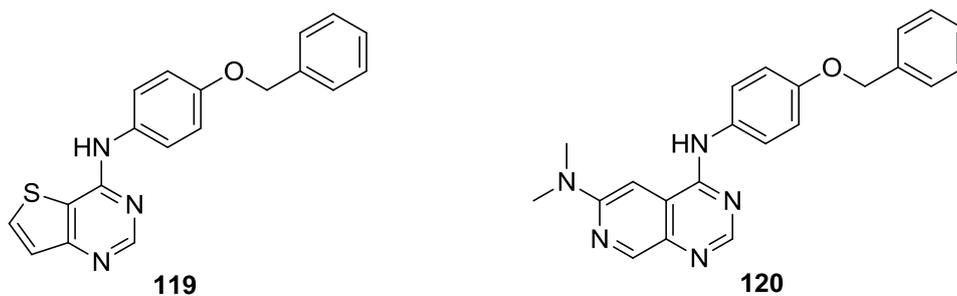
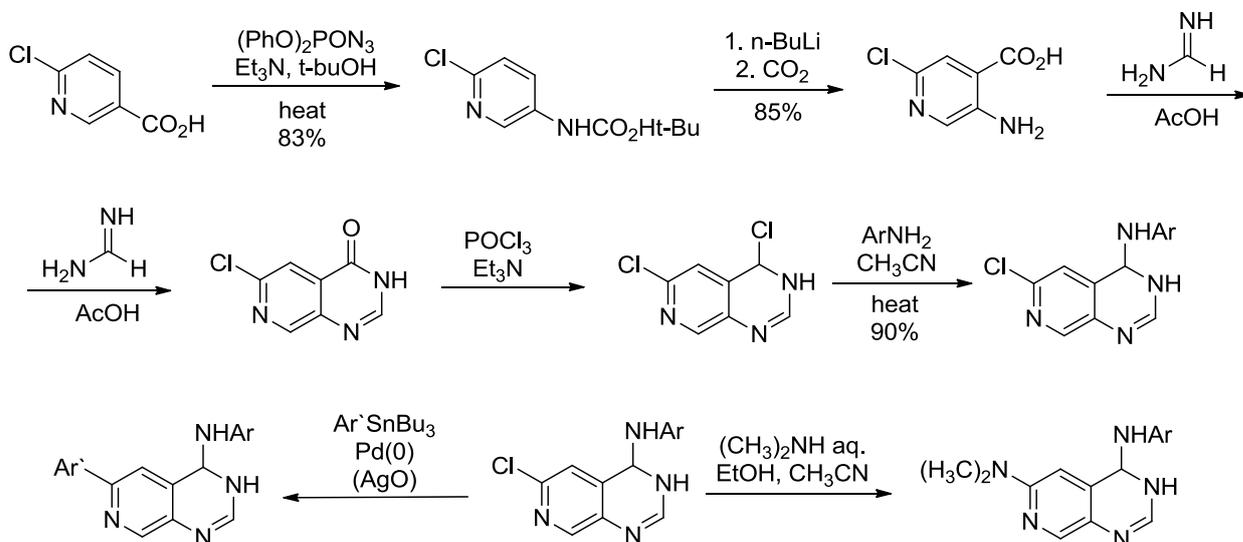


Рисунок 5 – Модифицированные хиназолины

Первичные данные этой серии были довольно обнадеживающими, так соединение **120** имело биодоступность 37% у крыс, а также демонстрировало улучшение среди аналогов хиназолина. Синтез этих соединений, приведенный на схеме 46 позволил команде масштабировать промежуточные соединения и получить большее количество аналогов для полной оценки SAR [115].

Схема 46



Универсальность реакции может оказаться неоценимой, так как большое количество исходных веществ необходимы для *in vivo* и токсикологических исследований.

Программа исследований содержала несколько параллельных испытаний, поэтому химикам надо было увеличить выходы новых соединений для оценки энзимной и клеточной активности, а также

фармакокинетического профиля. Так как команда не имела доступа к *in vitro* испытаниям проницаемости, стабильности и растворимости, основным инструментом стало исследование *in vitro* фармакокинетики у крыс при LCMS [116]. Была использована гибкость конкретных критериев ферментной активности и киназной селективности, так что соединения с нормальной клеточной активностью под действием erbB2 (< 500 нМ) и критерием РК (F > 10%, концентрация плазмы > 500 нМ при t = 8 часов) привели к модели человеческого ксенотранспланта мыши. Критерии для оценки не являлись жёсткими, поэтому во время *in vivo* и *in vitro* исследований они часто менялись. Это являлось ключевой частью характера всей программы.

При этом был получен новый лидер – бензилиндазол **121** (GW2974), изображенный на рисунке 6 [115]. Он был одним из первых соединений с IC₅₀ ниже 100 нМ в оверэкспрессирующей erbB2 линией HB4a.c5.2., также он имел активность (IC₅₀ ≈ 250 нМ) для трёх соответствующих клеточных линий: линия рака молочной железы BT474, линия лёгких Calu3 и линия рака шеи и головы HN5. Другая важная характеристика соединения **121** и всей серии в целом – селективность к семейству киназ erbB и малая активность для семейств c – src, MAPK и CDK. Клеточная активность была на уровне в сравнении с erbB связанным с HB4a. Соединение **121** демонстрировало умеренную чистоту у крыс, мартышек и собак; различное время полувыведения внутривенно у тех же видов (18-44 минут); умеренную доставку эквивалента по всему объему тела. Средний уровень плазмы при повторном дозировании у крыс и мышей показывал, что уровни выше IC₅₀ могут достигаться при дозе 20 мкг/кг. При дозе в 10 мг/кг полное ингибирование роста опухоли наблюдалось для соединения **121** в трансгенной модели BT474 или более чем 85% ингибирование при моделях Calu3 и HN5 [117-118]. Результаты превзошли ожидания, базированные на фармакокинетических исследованиях. При увеличении дозы до 50 мг/кг наблюдалась необратимая регрессия опухоли [115]. Основываясь на эффективности механизма действия **121**, данное вещество перешло на

доклиническую разработку. На этом этапе открылся ряд проблем. Фармакокинетика была изучена куда подробнее и для соединения **121** она оказалась нелинейной и имел место эффект насыщения метаболизма при более высоких дозах, в основном связанный с *N*-деметилированием. Были получены различные нерастворимые производные **121**, с которыми довольно сложно проводились работы. Ряд гематологических и лимфоидных эффектов омрачили первоначальные представления об отсутствии побочных эффектов. GW2974 могла стать эффективным erbB2/EGFR ингибитором первого рода для определенных тяжелообольных раком, у которых рост опухолей подчиняется заданному механизму. Но Разработка соединения **121** была приостановлена, так как стратегия стала направлена на разработку двойного ингибитора, который обладает лучшим терапевтическим индексом.

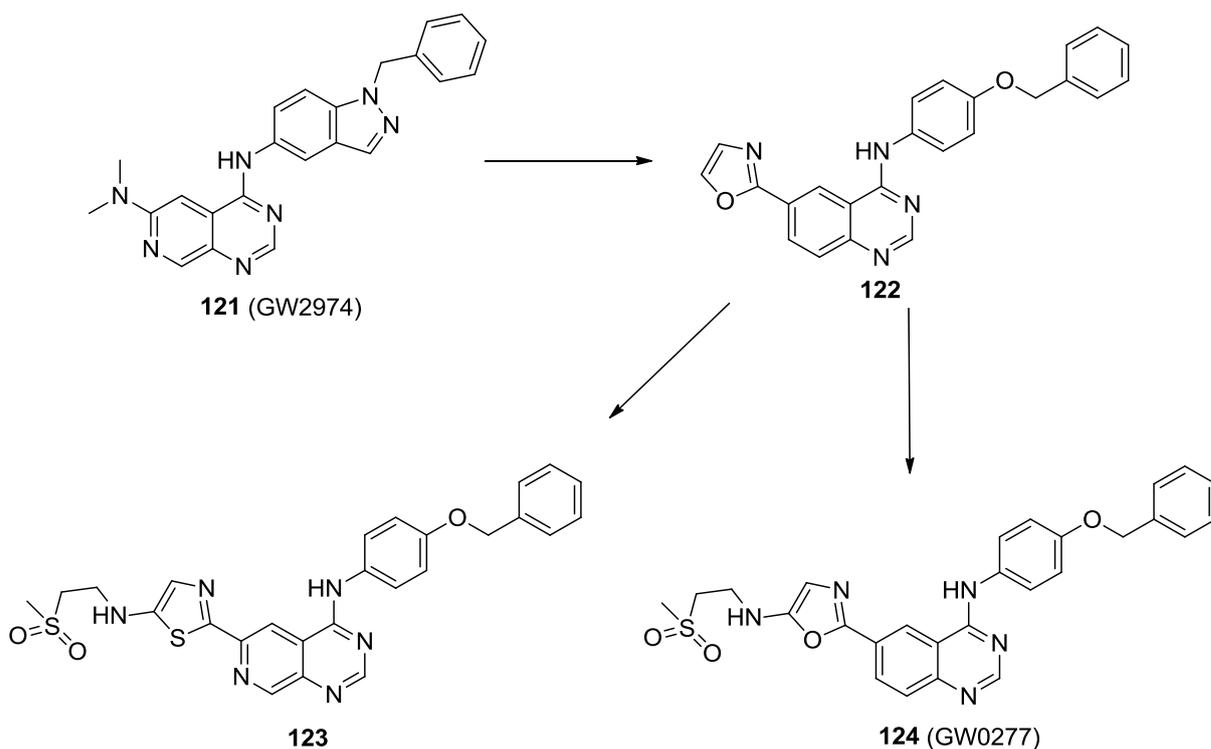


Рисунок 6 – Лидирующие ингибиторы EGFR/erbB2 тирозинкиназы

Двойная активность erbB2/EGFR, представляет хороший фармакокинетический профиль у крыс и клеточная активность была обнаружена у 6-тероарилхиназолинов **122** и 6-гетероарилпиридопиримидине. При соединении этого ядра с боковыми цепями средней основности

(метилсульфонилэтиламинометилен) получают сильные соединения, такие как GW0277 **124**, с помощью которых была откалибрована медико-химическая стратегия для получения заданного профиля продукта. Огромный объем работы представлен на рисунке 6, где пропущены тупиковые ветви и интенсивное развитие солубилизируемых боковых цепей. Соединениями-лидерами при этом являются тиазолпиридопиримидин **123** и фуранхиназолин **124**. Соединение **123** демонстрирует хорошую линейную фармакокинетику, но лишь умеренную клеточную активность. Впоследствии достигнута умеренная эффективность на моделях животных. Соединение **124** показывает отличную клеточную эффективность, но умеренную фармакокинетику у крыс. Соединение **124** демонстрирует хорошую активность в трансгенной модели мыши.

1.3.1.2. Повторный анализ данных, стратегия смешивания и совпадения

Были открыты несколько кандидатов – лекарств, каждый с новым определенным механизмом действия, но дальнейшая разработка их всех сразу не являлась возможной. Значительные ресурсы были направлены на проект двойного ингибитора erbB2/EGFR тирозинкиназы, так что нужен был способ определить, возможно ли открыть лекарство с необходимым профилем. На тот момент, доступа к кристаллической структуре EGFR не было, так как это являлась ультрасовременной технологией [119]. Ранние работы проведены с использованием кристаллической структуры p38 в качестве суррогата, чтобы создать докинг – модель для серий хиназолина и пиридопиримидина с таким режимом связывания, который не коррелирует с ферментативным SAR.

Все данные, полученные к моменту проекта, были соединены в единое и повторно проанализированы. Был создан расчётный индекс для SAR двойных ингибиторов или ингибиторов семейства ran – erbB для сочетания различных параметров в одно значение для быстрого анализа основных тенденций, который был использован для ферментов киназ, а также анализа

клеточной пролиферации [120]. Расчёт данных более чем по 3000 соединениям показал недостаточную корреляцию между ферментными профилями и исследуемой клеточной активностью. Набор соединений был проверен во многих тестах (например, растворимость, испытание клеточной проницаемости, измерение связывания с белком, метаболическая стабильность *in vitro*) и физические свойства соединений не смогли обосновать низкую корреляцию. Полученные данные привели к сужению круга исследуемых соединений для тех, которые показали более – менее неплохие корреляции.

Существуют различные каталитические свойства и кинетика субстратов для трёх членов семейства *erbB*, проявляющих киназную активность [114]. Очистка ферментов и оптимизация биохимических и кинетических параметров привела к точному соответствию SAR и результатам испытаний EGFR, *erbB2* и *erbB4*. Исследования, основанные на клетках, включили использование HN5 и BT474, как было описано ранее, с добавлением линии рака желудка N87 с оверэкспрессией *erbB2* и EGFR [121, 122]. Контрольная линия клеток, полученная из фибробластов человеческой крайней плоти (HFF), была использована для определения селективности относительно опухолевых над обычными клетками. Чтобы подтвердить, что соединения активны и селективны по причине их ингибирования *erbB2*, а не ингибирования членов цепи сигнализации, были использованы трансфицированные клеточные системы, в которых пролиферация управляется либо *erbB2* (NB4a c5.2) либо мутантным *Ha – ras* (NB4a r4.1) [123].

На данной фазе проекта были получены примерно 70 соединений, среди них 6 высокофункциональных хиназолинов и пиридопиримидинов, изображенных на рисунке 7, которые подверглись исследованиям на токсичность. Двадцать два отличительных кандидата были выбраны по таким критериям, как параметры эффективности (клеточная и *in vivo*), параметры биометаболизма (время воздействия средства при уровнях IC₅₀ и

IC₉₀, уровень оральной биодоступности), измерение токсичности (клеточная, кардиоваскулярная, исследование у крыс в течении недели) и химические свойства (цена производства, масштабируемость). Образцы крови были собраны через 21 день после дозирования животных, получающие раствор 100 мг/кг соединения, для оценки противоопухолевой активности по следующим клиническим химическим параметрам: гемолиз, альбумин, алкалин фосфатаза, глутамат – оксалоацетат трансминаза, мочевиный азот крови, холестерин, глюкоза, натрий, калий и хлорид [124]. Хотя основные свойства и малый показатель потери веса свидетельствуют о хорошей толерантности шести соединений, результаты различных клинических химических анализов варьировались, и лишь соединения без эффекта на определенные клинические параметры выбраны для разработки лекарства.

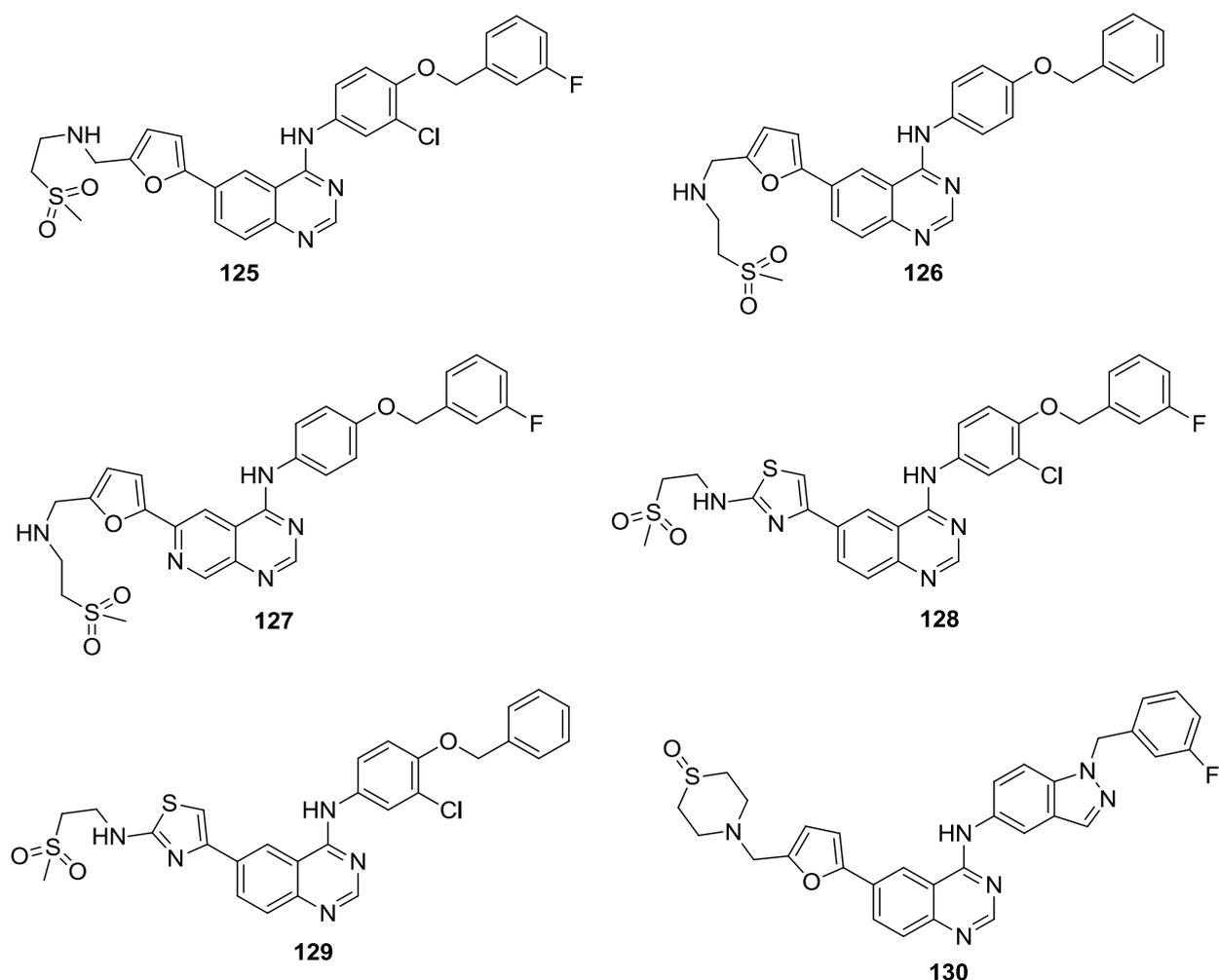


Рисунок 7 – Высокофункциональные хиразолины и пиридопиримидины

1.3.2. Лапатиниб – средство лечения рака

Лапатиниб (125) демонстрирует взаимодействие с двумя членами семейства erbB с ферментативным значением IC_{50} относительно тирозинкиназных рецепторов erbB2 и EGFR составляет 9 и 10 нМ, соответственно, с более низким значением активности относительно erbB4 [118]. Карта взаимодействий малых молекул и киназ была создана для лапатиниба (GW2016) исследовательской группой Ambit с использованием исследования АТФ сайт – зависимого конкурентного связывания со 119 киназами, в результате чего продемонстрирован чистый профиль [125]. Средний диапазон IC_{50} для лапатиниба в линиях раковых клеток, которые имеют экспрессию первого типа рецептора, составляет 50-125 нМ со средней клеточной стократной селективностью.

Сообщено о клеточной эффективности хиназолинов и 4,5-данилинофталимидов – двух классов ингибиторов EGFR тирозин киназы [126]. Также было обнаружено, что клеточная эффективность хиназолинов связана с новым механизмом действия, хотя оба класса соединений связываются с сайтом АТФ с одинаковой силой. Хианазолиновые ингибиторы влияют на лигандсвязывающие свойства путем стабилизации комплекса лиганд/рецептор/ингибитор, что и приводит к усиленной клеточной активности, в то время как данилинофталимиды не могут характеризоваться такими свойствами. Были проведены исследования лапатиниба и других ингибиторов (рисунок 2) для определения сродства и эффективности в доклинической модели. При оценки скорости диссоциации ингибитора с использованием ферментативной реактивации EGFR, ингибитор тарцева показал высокую скорость ($t_{1/2} < 10$ минут), а лапатиниб – куда более медленную скорость диссоциации ($t_{1/2} > 300$ минут) [127]. Схожая скорость диссоциации наблюдалась у лапатиниба при использовании с erbB2. Кристаллический комплекс EGFR с лапатинибом находится в неактивной конформации, в то время как связывание с тарцева приводит к активной структуре [119]. Различия в структуре включают форму сайта АТФ (открытая

против закрытой конформации), позицию углеродной цепи (большой «карман» или неповрежденный солевой мостик Glu738 – Lys721), конформацию карбоксильной концевой группы (частичное блокирование расщепления АТФ против плохо определенного), конформацию активирующей петли (А – петля, схожая с той, что можно обнаружить в неактивных структурах, против той, что может быть обнаружена в активных структурах) и моделью связывания водорода с хиназолиновым каркасом (водное взаимодействие с Thr830 против Thr766). Для определения связи кинетики и клеточной активности, раковые клетки HN5 обработали лапатинибом в течении четырех часов, после чего анализировали фосфорилирование рецептора в нескольких временных точках после вымывания. Низкая скорость диссоциации лапатиниба в ферментных реакциях связана с наблюдаемым продолжительным ингибированием сигнала в клетках рака. Лапатиниб не только ингибирует базовую активность erbB2 и EGFR, но также прерывает активацию киназ Erk1/2 MAP и АКТ [128]. Ингибирование АКТ лапатинибом было связано с 23 кратным увеличением апоптоза по сравнению с контрольным значением. Также было обнаружено, что лапатиниб ингибирует трансдукцию сигнала при высоких концентрациях эпидермального фактора роста (EGF) в сверхэкспрессирующих раковых клетках. Рецепторы первого типа также стимулируют раковые линии, так что они не сверхэкспрессируют EGFR путем изменения уровней p-Тур, p-ERK и p- АКТ. Для понимания области применения двойного ингибитора erbB2/EGFR тирозинкиназы было произведено определение многих других клеточных активностей и механизмов действия. Таким образом, показано, что лапатиниб имеет заданную эффективность и селективность *in vitro*.

Лапатиниб демонстрирует воспроизводимое ингибирование роста опухоли на уровне $34 \pm 28\%$ (дозировка 30 мг/кг) и $101 \pm 20\%$ (100 мг/кг) в ксенотрансплантной модели HN5 с регрессией ($> 25\%$ уменьшение объема опухоли) у 33% лечимых животных [118]. В модели BT474 ингибирование

составляло $42 \pm 35\%$ (30 мг/кг) и $94 \pm 18\%$ (100 мг/кг), а также наблюдалась регрессия у 10% лечимых животных. Уровень фосфортирозина erbB2 после обработки дозой в 100 мг/кг снизился на 93% в модели BT474 и на 85% в модели HN5, а для других групп лечения имеет дозозависимый характер. Лапатиниб не токсичен при заданной дозе и профиль активность/безопасность наблюдаемый в ксенотрансплатных моделях позволяет предложить безопасное использование комбинации стандартной химиотерапии и лапатиниба [129].

Безопасность и толерантность были продемонстрированы в фазах I и II клинических исследований на людях, как на здоровых, так и на больных раком [130]. С целью подготовки для долгосрочного использования на ранних этапах развития и в качестве превентивного средства были проведены исследования безопасности, поскольку для лекарства необходимо широкое терапевтическое «окно». Так, имеют место клинические отзывы пациентов первой фазы, прошедших предварительное лечение, с метастатическим, EGFR связанным и erbB2 оверэкспрессирующим, солидным раком разных типов, включая грудной железы, немелкоклеточный рак легких, мочевого пузыря, головы и шеи [131]. Биомаркеры ингибирования сигнала были использованы на протяжении всей программы разработки лекарства для оценки максимального биологического эффекта и подбора пациентов.

Лапатиниб (также известный как GW572106, GW2016, Tykerb, и Tyverb) имеет впечатляющий ферментный профиль селективности относительно киназ и согласно независимым сообщениям является самым селективным ингибитором киназ среди 37 зарегистрированных или находящихся на поздних этапах исследований ингибиторов киназ [132]. Лапатиниб ингибирует пролиферацию клеток с оверэкспрессией EGFR и erbB2 с 80 кратной и выше селективностью относительно обычных клеток. Соединение блокирует автофосфолирование рецептора в доклинических и клинических испытаниях, что позволяет более тщательно выбирать пациентов и метод лечения. Кинетика связывания ферментов лапатинибом

включает заметно более низкую скорость диссоциации, что потенциально может вести к более долгому ингибированию сигнала [127]. Исследования кристаллической структуры лиганд – связывающего белка подтвердило уникальные изменения конформации, что подтверждает кинетику механизма ингибирования. Положительные результаты фазы III при раке молочной железы позволили запустить лапатниб в США в марте 2007 под названием Tykerb™, а само соединения до сих пор интенсивно изучается в более чем 55 клинических испытаниях в 23 разных странах.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

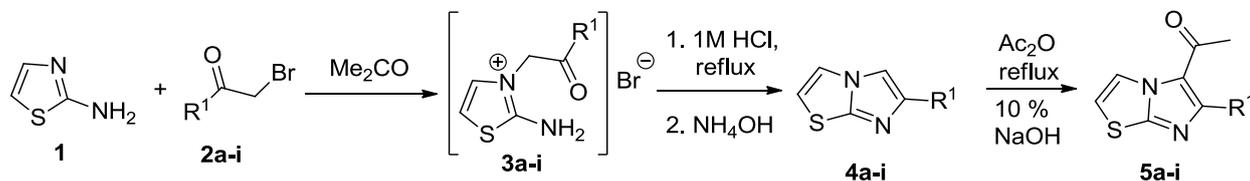
2.1. Синтез производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих тиазольный фрагмент в 5-ом положении (типа А)

Производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащие тиазольный фрагмент в 5-ом положении, были получены в несколько стадий. Первоначально в реакцию вводили разнообразные фенацилбромиды **2a-i**, полученные бромированием моно- и дизамещенных ацетофенонов, с тиазол-2-амином **1** или его структурными аналогами – 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-амином **1a** и 4-метилтиазол-2-амином **1b**. Полученные в ходе кватернизации тиазолиевые соли **3a-o** затем подвергали внутримолекулярной циклизации под действием спиртового раствора соляной кислоты при нагревании. После обработки реакционной смеси раствором аммиака были выделены 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолы **4a-o** в виде свободных оснований.

Следующей синтетической задачей было получение ацилированных производных. Из литературы известно, что электрофильное замещение протекает исключительно в 5-ое положение 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов, однако продукты ацилирования данной гетеросистемы и методики реакции не описаны. Нами было осуществлено ацилирование при помощи уксусного ангидрида, выступающего в роли и источника ацетильной группы, и растворителя, в присутствии H₂SO₄ (конц.), в качестве катализатора. Реакция протекала в условиях длительного кипячения и ее ход мы контролировали при помощи ВЭЖХ. При этом была выявлена следующая закономерность – в случае монозамещенных 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **5a-i** ацилирование завершалось в течение 24 – 36 ч, а для производных с донорными заместителями со стороны тиазольного кольца, такими как метил **5o** и аннелированное циклогексановое кольцо **5j-n**, длительность кипячения реакционной смеси составляла 54 – 72 ч.

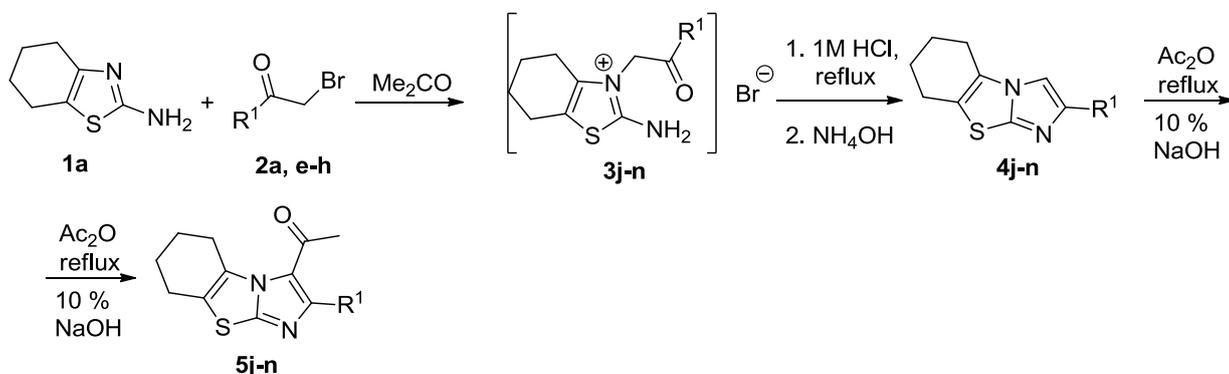
Описанный синтетический подход можно представить следующими схемами:

Схема 47



R¹ : a = phenyl, b = 4-chloro-3-nitrophenyl, c = 4-fluoro-3-nitrophenyl, d = 4-ethoxyphenyl, e = 4-chlorophenyl, f = 3-nitrophenyl, g = 4-fluorophenyl, h = *p*-tolyl, i = 4-(methylthio)phenyl

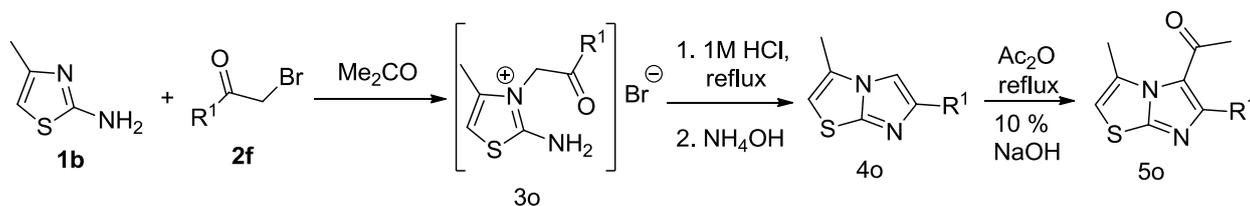
Схема 48



R¹ 2: a = phenyl, e = 4-chlorophenyl, f = 3-nitrophenyl, g = 4-fluorophenyl, h = *p*-tolyl

R¹ 3, 4, 5: j = phenyl, k = 4-fluorophenyl, l = 3-nitrophenyl, m = 4-chlorophenyl, n = *p*-tolyl

Схема 49



R¹ : f = 4-fluorophenyl

Поскольку 5-ацилированные производные получены впервые, их строение удалось детально изучить и доказать при помощи ЯМР-спектроскопии (рис. 8 – 12) и рентгеноструктурного анализа (рис. 13 – 16).

Анализ спектров ¹H ЯМР (рис. 8, 9) позволил определить характеристические сигналы, например, метильной группы ацетильного

заместителя (2.50 м.д.). Метиленовые протоны аннелированного циклогексанового кольца для производного **5n** представлены в виде двух мультиплетов в области 2.83 – 2.71 м.д. и 1.83 – 1.77 м.д.

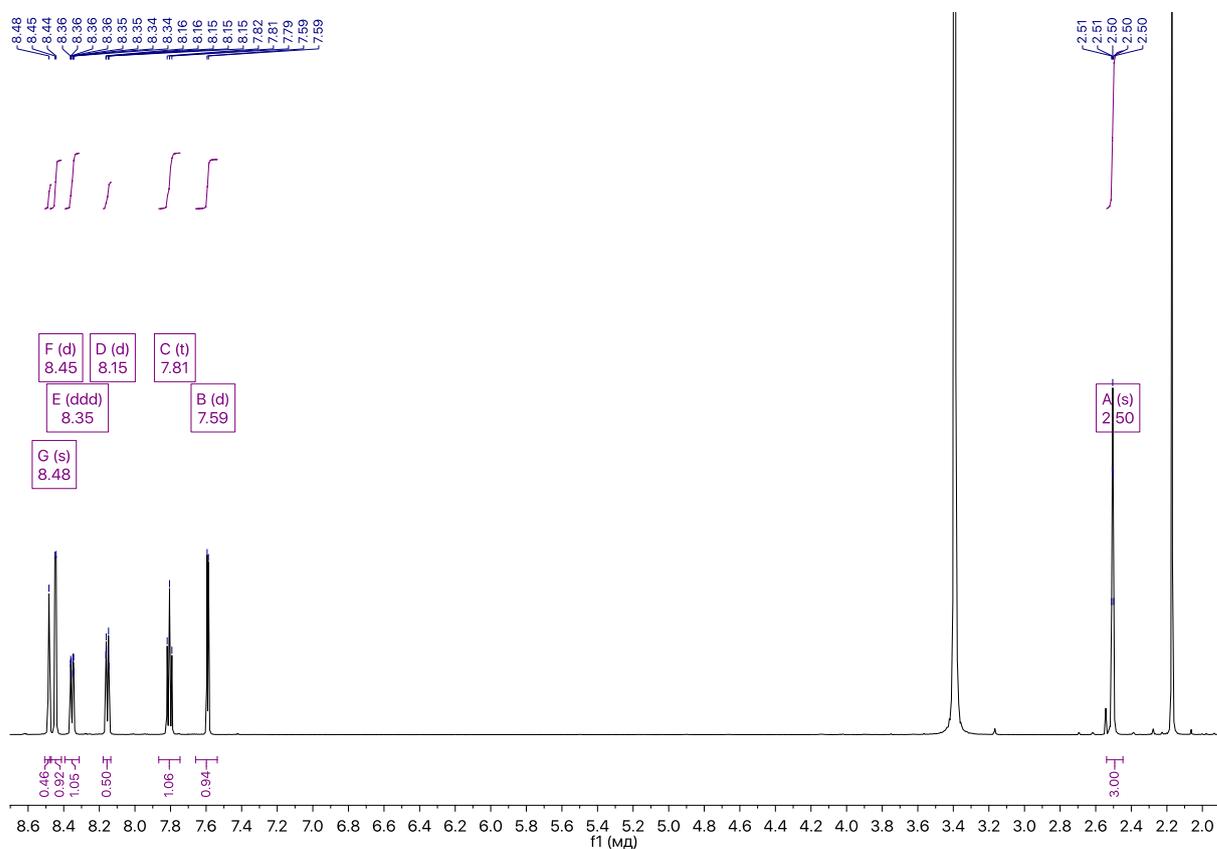


Рисунок 8 – Спектр ЯМР ^1H производного **5f**

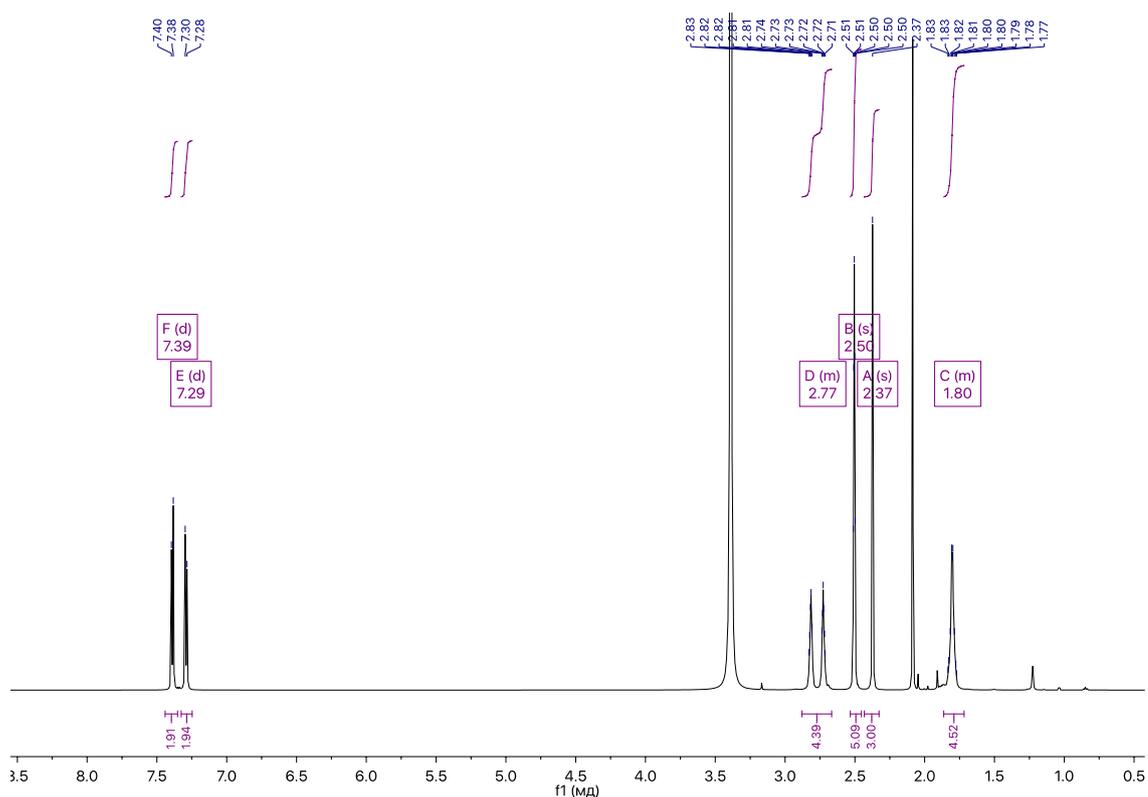


Рисунок 9 – Спектр ЯМР ^1H производного **5n**

В спектрах ЯМР ^{13}C (рис. 10) присутствуют интенсивные сигналы атомов углерода арильного заместителя. На рис. 11, 12 приведены спектры НМРС и НМВС и показаны основные гетероядерные корреляции $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ прямых и дальних спин-спиновых взаимодействий на примере производного **5d**.

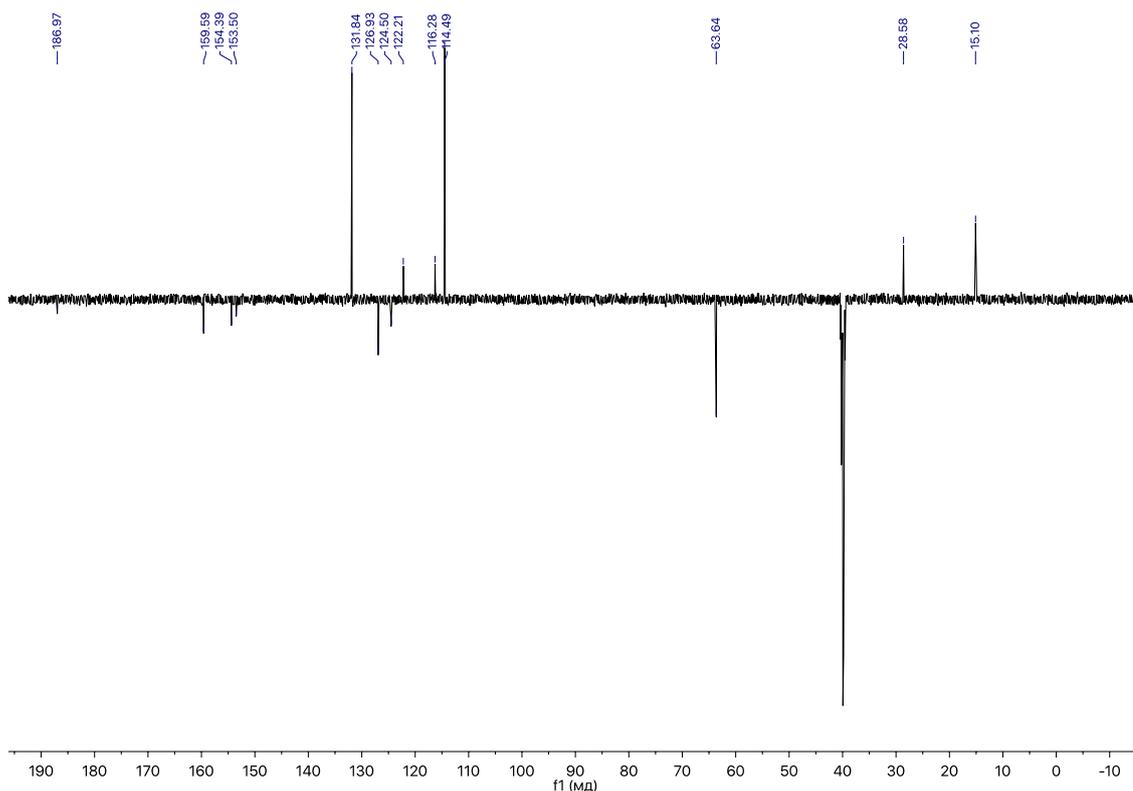


Рисунок 10 – Спектр ЯМР ^{13}C производного **5d**

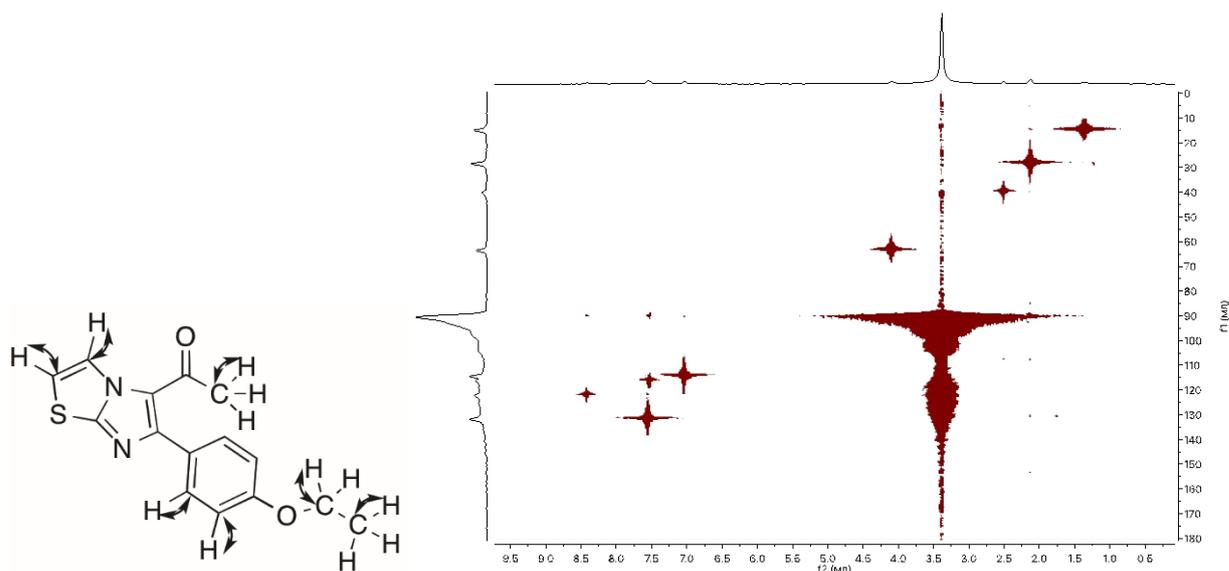


Рисунок 11 – Спектр НМҚС и основные гетероядерные корреляции $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ для производного **5d**

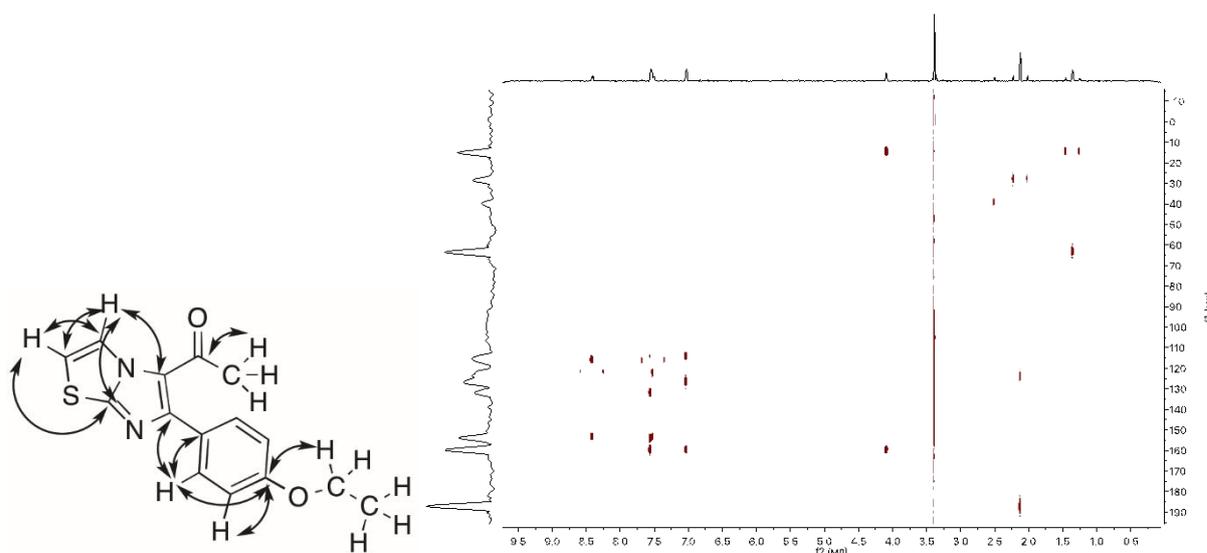


Рисунок 12 – Спектр НМВС и основные гетероядерные корреляции $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ для производного **5d**

Для более детального понимания особенностей строения производных имидазо[2,1-*b*]тиазола был осуществлен рентгеноструктурный анализ, результаты которого приведены на рис. 13 – 16.

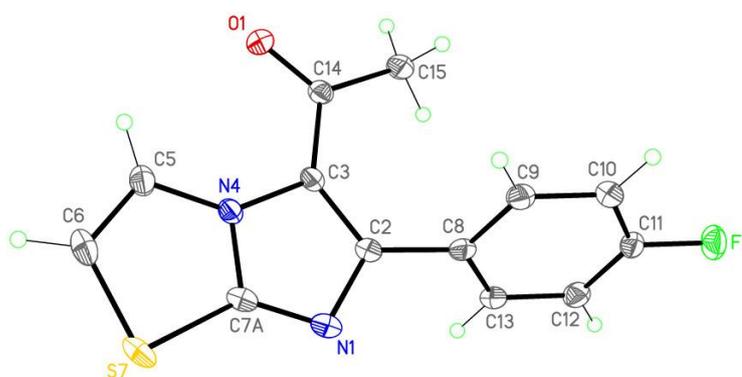


Рисунок 13 – Молекулярное строение производного **5g** по данным РСА

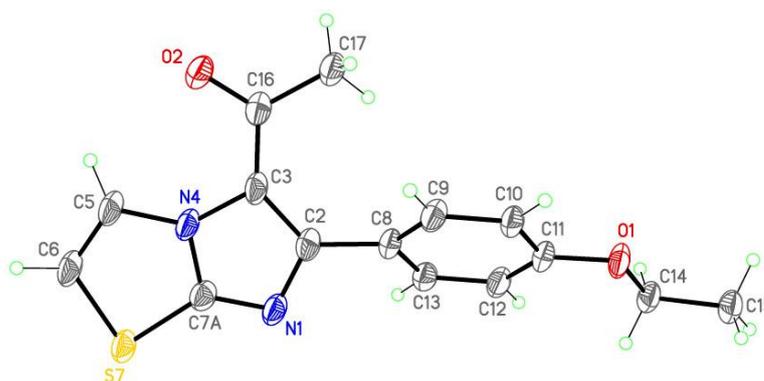


Рисунок 14 – Молекулярное строение производного **5d** по данным РСА

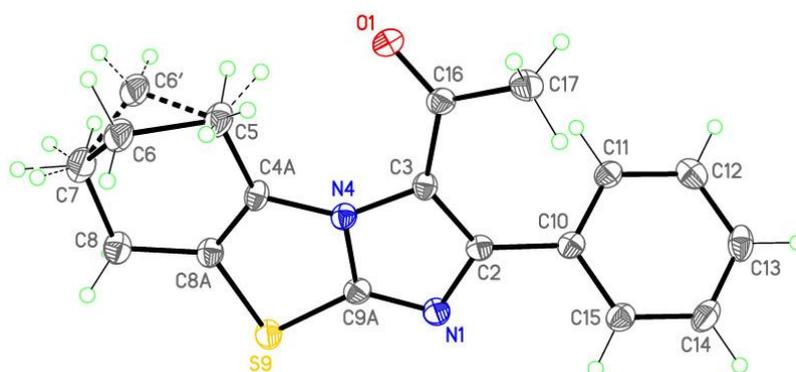


Рисунок 15 – Молекулярное строение производного **5j** по данным РСА

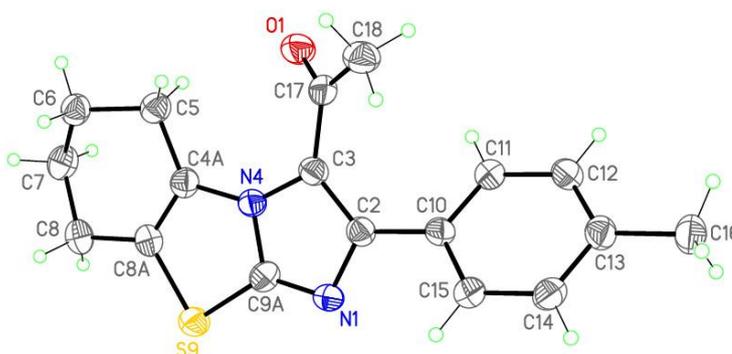
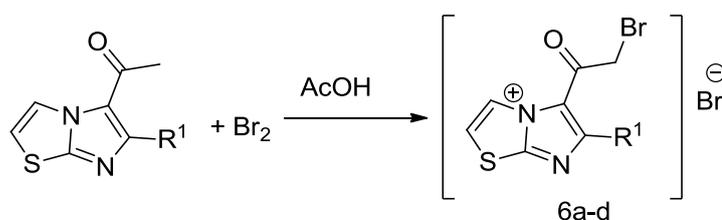


Рисунок 16 – Молекулярное строение производного **5n** по данным РСА

Полученные ацилированные производные далее вводили в реакцию бромирования. Реакцию проводили в классических условиях, используя молекулярный бром в уксусной кислоте, чистоту соединений оценивали ВЭЖХ. Полученные таким образом гидробромиды α -бромацетильных производных **6a-d** были также охарактеризованы при помощи ^1H ЯМР-спектроскопии (схема 50).

Схема 50

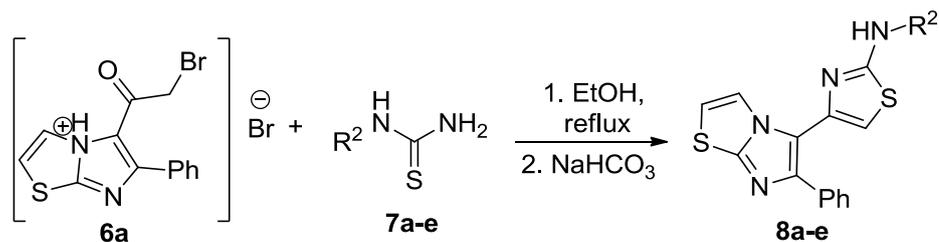


R^1 : a = phenyl, b = 4-chlorophenyl, c = f = 3-nitrophenyl, d = *p*-tolyl

Полученные таким образом гидробромиды α -бромацетильных производных **6a-d** были также охарактеризованы при помощи ^1H ЯМР-спектроскопии.

Завершающей стадией получения имидазо[2,1-*b*]тиазолов типа А стала реакция гидробромидов α -бромацетильных производных **6a-d** с тиомочевинами и тиоамидами **7f** и **g** (Схема 51-53).

Схема 51



R²: a = *p*-tolyl, b = 4-chlorophenyl, c = naphthalen, d = 4-(oxazol-5-yl)phenyl, e = 4-bromophenyl

Схема 52

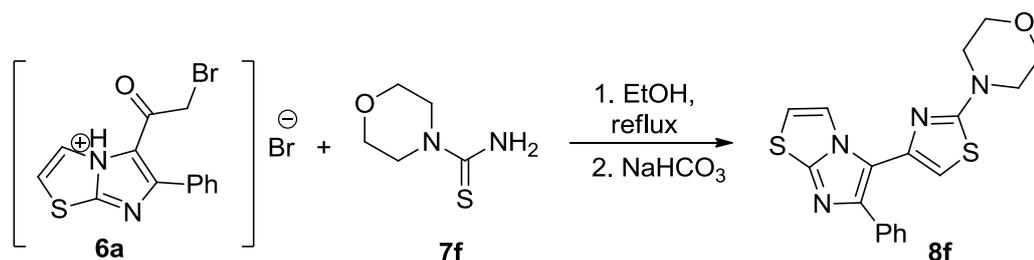
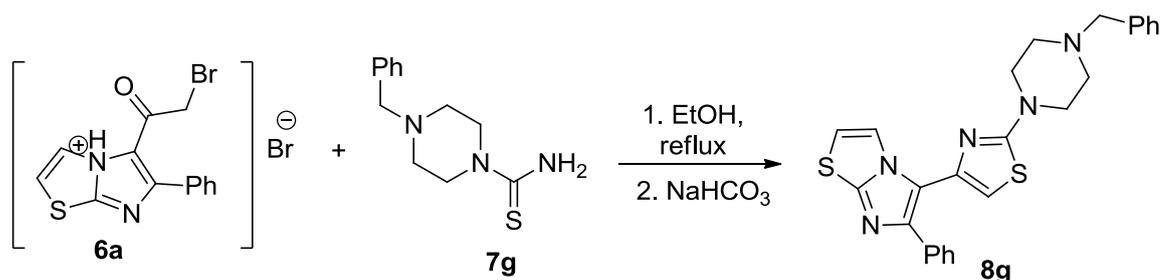


Схема 53



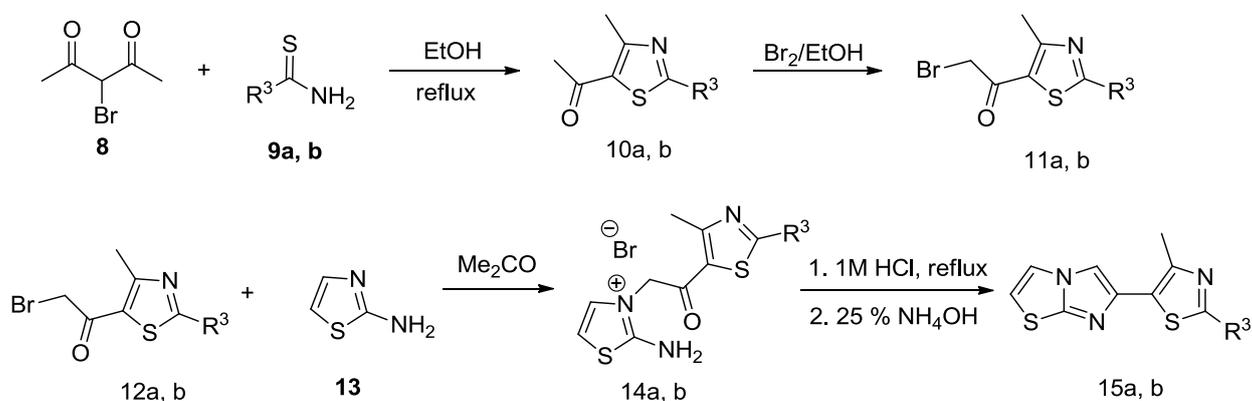
Таким образом было получено 7 новых *N*-замещенных 4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-аминов типа А.

2.2. Синтез производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих тиазольный фрагмент в 6-ом положении (тип Б)

В данной работе было получено два производных имидазо[2,1-*b*]тиазола **14a-b**, содержащих тиазольный фрагмент в 6-ом положении, по реакции тиазол-2-амина с соответствующими α -бромкетонами.

Тиазолсодержащие α -бромкетоны **11a, b** получали в две стадии по реакции 3-бромацетилацетона с тиоамидами **9a, b**, с последующим бромированием 5-ацетилтиазола **10a, b** молекулярным бромом в этаноле. Полученные соли кватернизации, α -бромкетонов с тиазол-2-амином, подвергали внутримолекулярной циклизации при нагревании под действием спиртового раствора соляной кислоты при нагревании. После обработки реакционной смеси раствором аммиака были выделены производные 6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазола в виде свободных оснований (Схема 54).

Схема 54



R³: a = Ph, b = p-chlorophenyl

Производные имидазо[2,1-*b*]тиазола типа Б также были охарактеризованы при помощи ЯМР-спектроскопии. Так в спектрах ЯМР ¹H (рис. 17) присутствуют характеристические сигналы протонов метильной группы в тиазольном заместителе (2.58 м.д.), два мультиплета протонов

фенильного кольца и самый слабопольный сигнал имидазольного атома водорода (8.08 м.д.).

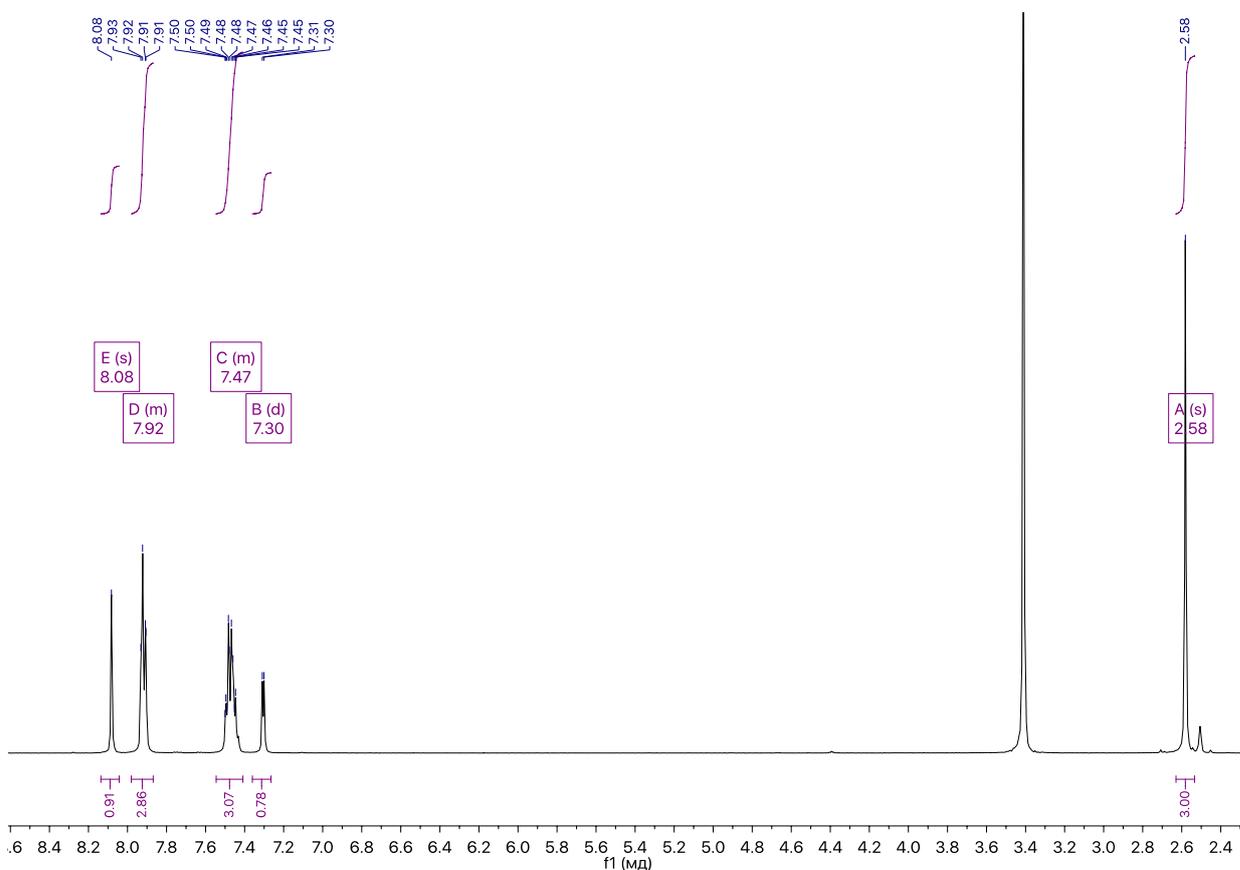


Рисунок 17 – Спектр ЯМР ^1H производного **15a**

В спектрах ЯМР ^{13}C (рис. 18) отчетливо видно интенсивные сигналы атомов углерода фенильного заместителя, сильнополюный сигнал метильной группы. Число четвертичных атомов углерода совпадает с количеством сигналов отрицательной интенсивности.

Для однозначного соотнесения наблюдаемых сигналов в спектре со структурой полученных соединений использовались двумерные эксперименты по гетероядерной корреляции прямых и дальних ССВ. На рисунках 19, 20 представлены НМҚС и НМВС-спектры и основные гетероядерные корреляции.

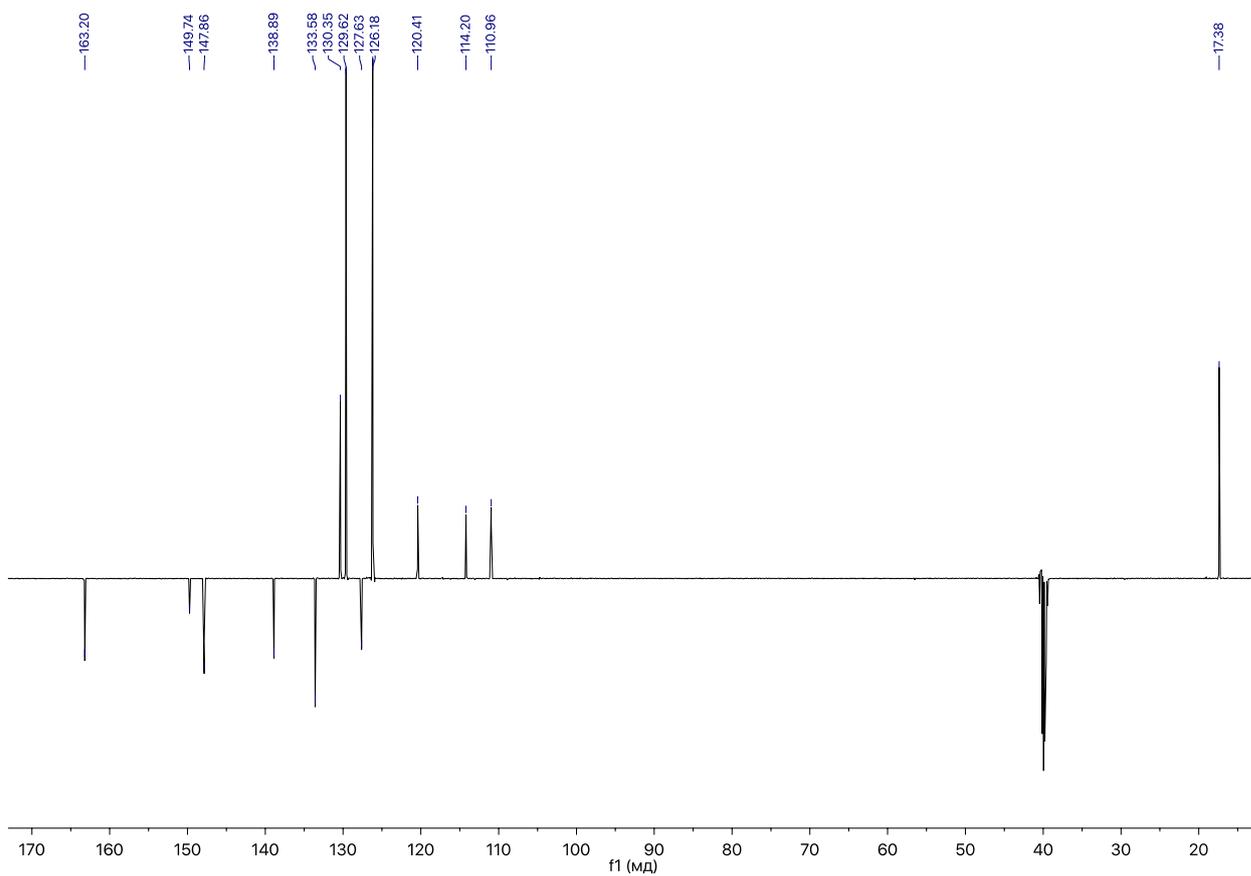


Рисунок 18 – Спектр ЯМР ^{13}C производного **15a**

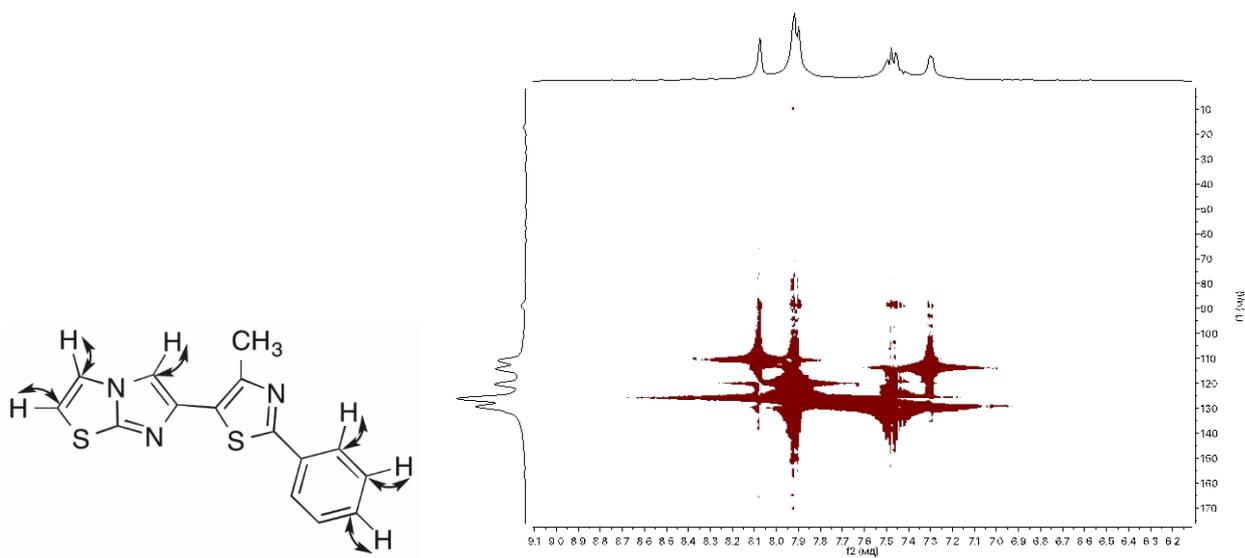


Рисунок 19 – Спектр НМҚС и основные гетероядерные корреляции ^1H – ^{13}C для производного **14a**

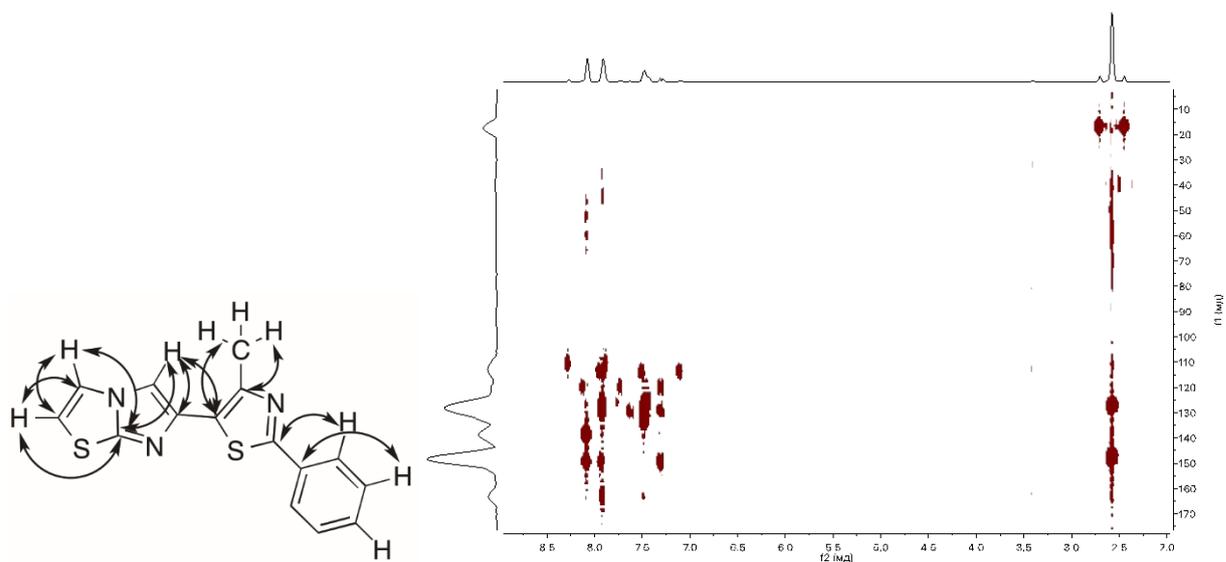


Рисунок 20 – Спектр НМВС и основные гетероядерные корреляции ^1H – ^{13}C для производного **14a**

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах толуол : этанол 80 % : 20 %, толуол : этанол 90 % : 10 %, изопропанол : тетрагидрофуран 3 % : 97 %, этилацетат : гептан 30 % : 70 %. Проявление проводили йодом, перманганатом калия и УФ ($\lambda=254$ нм). Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius и не исправлены.

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Данные ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) на спектрометре Bruker 600 Avance™ с рабочей частотой 600.22 и 150.93 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно. Сигналы химических сдвигов ядер ^1H и ^{13}C приведены в миллионных долях относительно сигнала ТМС. Для спектров ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C остаточный сигнал ДМСО- d_6 был использован в качестве опорного (2.50 м.д и 35.9 м.д. соответственно). Спектры ЯМР ^1H регистрировались со спектральной шириной 7.1 кГц, точкой данных 64 К, цифровым разрешением 0.22 Гц, задержкой релаксации 1.0 с и 30° шириной импульса 2.8 мкс, в то время как ^{13}C – с шириной спектра 39.06 кГц, точкой данных 64 К, задержкой релаксации 2.0 с и 30° шириной импульса 5.6 мкс. HMQC спектры были собраны в 128×1024 матрице с одним переходом за t_1 приращение и обработаны как 1024×1024 матрица, значение одного гетероядерного взаимодействия было установлено на уровне 145 Гц. HMBC спектры были собраны в 128×4096 матрице с одним переходом за t_1 приращение и обработаны как 2048×1024 матрица, значение дальних взаимодействий было установлено на уровне 10 Гц.

Хроматографический анализ проводили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1220 м» со спектрофотометрическим детектором. Для анализа использовалась колонка ZORBAX C-18; 4,6100 мм, 5 мкм; элюент: ацетонитрил : вода (80 % : 20 %);

длина волны детектора 290 нм; скорость тока элюента – 1 мл/минута. Данные на выходе обрабатывались с помощью встроенного ПО OpenLab фирмы Agilent.

Рентгеноструктурные данные: для монокристаллов соединений 5d, 5g, 5j, 5n экспериментальные интенсивности дифракционных отражений получены при комнатной температуре на дифрактометре Bruker APEX-II CCD (Mo K α – излучение); для монокристаллов соединений 5d, 5g, 5j, 5n – на дифрактометре MAR CCD (синхронное излучение). Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 30–35°. Первичная обработка массива экспериментальных данных проводилась по комплексу программ WinGX 98. Все последующие расчеты выполнялись в рамках комплекса программ SHELX. Графическое изображение молекул выполнено с использованием программы ORTEP-32. Кристаллические структуры определены прямыми методами с последующим уточнением позиционных и тепловых параметров в анизотропном приближении для всех неводородных атомов.

3.2. Очистка и сушка растворителей

Ацетон

Сушили в течении часа над пентаоксидом фосфора, прибавляя время от времени осушитель, затем перегоняли при атмосферном давлении. T_{кип} = 56.2 °C.

Этанол

Осушка этанола (1 л) проводилась при растворении в нем металлического натрия (7 г) в присутствии диэтилового эфира фталевой кислоты (27.5 г), путем кипячения в течении 1 ч с обратным холодильником и последующей перегонкой при атмосферном давлении, T_{кип} = 78.3 °C.

Остальные реактивы производства Merck, Acros Organics и Sigma-Aldrich использовали без дополнительной очистки.

3.3. Получение имидазо[1,2-*b*]тиазола типа А

3.3.1. Синтез исходных соединений

3.3.1.1. Синтез 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-амина

Смесь циклогексанона (15.8 мл, 15.0 г, 153 ммоль), тиомочевины (23.3 г, 306 ммоль) и кристаллического йода (38.9 г, 153 ммоль) выдерживали при температуре 110-115 °С в течение 12 ч. Затем реакционную смесь переносили в горячую воду (200 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водный раствор после отчистки диэтиловым эфиром (50 мл) нейтрализовали твердым NaHCO_3 . Отфильтровывали выпавший осадок, растворяли его в 400 мл горячего раствора Na_2CO_3 . Продукт выделяли экстракцией диэтиловым эфиром (100 мл). Выход 19.2 г (81 %), маслянистые кристаллы желтого цвета, т. пл. 85-87 °С (лит. т. пл. 86-89 °С) [133].

3.3.1.2. Синтез α -бромкетонов

Общая методика

К раствору соответствующего ацетофенона (100 ммоль) в 40 мл этилового спирта при перемешивании прикапывали молекулярный бром (5.2 мл, 16.0 г, 100 ммоль) при температуре 30-50 °С. После обесцвечивания реакционную массу выливали на лед. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой.

2-Бром-1-фенилэтанон

Получали бромированием ацетофенона. Выход 80 %, т. пл. 49-50 °С, (лит. т. пл. 47-48 °С [134]).

*2-Бром-1-*n*-толилэтанон*

Получали бромированием *n*-толилацетофенона. Выход 85 %, т. пл. 52-54 °С, (лит. т. пл. 50-54 °С [135]).

*2-Бром-1-(*n*-этоксифенил)этанон*

Получали бромированием *n*-этоксиацетофенона, продукт в виде масла. Выход 79 %, т. пл. 59-61 °С, (лит. т. пл. 58-60 °С [136]).

*2-Бром-1-(*n*-хлорфенил)этанон*

Получали бромированием *n*-хлорацетофенона. Выход 75 %, т. пл. 94-96°C, (лит. т. пл. 95–99 °С [135]).

*2-Бром-1-(*m*-нитрофенил)этанон*

Получали по известной методике бромированием *m*-нитроацетофенона. Выход 18.8 г (77 %), т. пл. 108–110 °С, (лит. т. пл. 108–109 °С [137]).

2-Бром-1-(4-хлор-3-нитрофенил)этанон

Получали бромированием *n*-хлор-*m*-нитроацетофенона. Выход 91 %, т. пл. 159-161°C.

2-Бром-1-(4-фтор-3-нитрофенил)этанон

Получали бромированием *n*-фтор-*m*-нитроацетофенона. Выход 82 %.

*2-Бром-1-(*n*-фторфенил)этанон*

Получали бромированием *n*-фторацетофенона. Выход 61 %, т. пл. 45-49°C.

3.3.1.3. Синтез фенацилиевых солей производных тиазоламина

Общий способ получения

Смесь соответствующего 2-амино-4-метилтиазола (30 ммоль) и соответствующего α -бромкетона (30 ммоль) в 40 мл безводного ацетона перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе.

Бромид 2-амино-3-(2-оксо-2-фенилэтил)тиазола (3а). Выход 83.8 %, т. пл. 238-240°C.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-хлор-3-нитрофенил)-2-оксоэтил)тиазола (3б). Выход 26.0 %.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-фтор-3-нитрофенил)-2-оксоэтил)тиазола (3с). Выход 62.3 %.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-этоксифенил)-2-оксоэтил)тиазола (3d). Выход 63.0 %

Бромид 2-амино-3-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)тиазола (3е). Выход 78.8 %, т. пл. 239-240°C.

Бромид 2-амино-3-(2-(3-нитрофенил)-2-оксоэтил)тиазола (3f). Выход 66.5 %, т. пл. 230°C.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)тиазол (3g). Выход 83.0 %.

*Бромид 2-амино-3-(2-оксо-2-(*n*-толил)этил)тиазола (3h).* Выход 84.1 %, т. пл. 231-233°C.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-(тиометил)фенил)-2-оксоэтил)тиазола (3i). Выход 50.0 %, т. пл. 242-244°C.

Бромид 2-амино-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола (3j). Выход 56.0 %, т. пл. 222-224°C.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола (3k). Выход 76.3 %.

Бромид 2-амино-3-(2-(3-нитрофенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола (3l). Выход 68.0 %, т. пл. 196-198°C.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола (3m). Выход 59.4 %, т. пл. 231-232°C.

*Бромид 2-амино-3-(2-оксо-2-(*n*-толил)этил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазола (3n).* Выход 54.0 %, т. пл. 223-225°C.

Бромид 2-амино-4-метил-3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)тиазола (3o). Выход 52.0 %.

3.3.1.4. Синтез производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

Общий способ получения

Соответствующий бромид (3а-о) (10 ммоль) кипятили 4 ч в 100 мл 1М раствора HCl, к горячему раствору приливали 25%-ный раствор аммиака и охлаждали. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метилового спирта.

*6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (4а).* Выход 88.1 %, т. пл. 145-146°C.

*6-(4-хлор-3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4b).* Выход 89.0 %, т. пл. 199°C.

*6-(4-фтор-3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4с).* Выход 60.0 %, т. пл. 220°C.

*6-(4-этоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4d).* Выход 53.0 %, т. пл. 130-132°C.

*6-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4е).* Выход 86.0 %, т. пл. 164-165°C.

*6-(3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4f).* Выход 90.0 %, т. пл. 164-165°C.

*6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4g).* Выход 85.3 %, т. пл. 117-118°C.

*6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4h).* Выход 83.0 %, т. пл. 160-161°C.

*6-(4-(метилтио)фенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (4i).* Выход 90.5 %, т. пл. 171-173°C.

*2-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол (4j).* Выход 80.3 %, т. пл. 167-169°C.

*2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол (4к).* Выход 87.5 %, т. пл. 170-171°C.

*2-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол (4l).* Выход 76.4 %, т. пл. 197-199°C.

*2-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол (4m).* Выход 59.4 %, т. пл. 162-163°C.

*2-(*n*-толил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол (4n).* Выход 84.2 %, т. пл. 190-192°C.

*6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол (4o).* Выход 75.0 %, т. пл. 109-110°C.

3.3.2. Синтез производных 6-ацетилимидазо[1,2-*b*]тиазола

Общий способ получения

Соответствующий имидазо[1,2-*b*]тиазол (4а-о) (25 ммоль) кипятили в уксусном ангидриде (848 ммоль) и 0.5 мл H₂SO₄. Горячую смесь выливали в холодную воду, и обрабатывали 10% раствором NaOH (до слабощелочной

среды). Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт перекристаллизовывали из метанола.

*1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5a)*

Получали ацилированием 6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 50 часов. Выход 82.0 %.

*1-(6-(4-хлор-3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5b)*

Получали ацилированием 6-(4-хлор-3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 48 часов. Выход 83.0 %, т. пл. 173-175°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 95.9%. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3132, 1637, 1532, 1345, 1249, 1125, 1047, 975, 725, 682. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.22 (3H, с); 7.60 (1H, д, *J* = 4.4); 7.91 (1H, д, *J* = 8.3); 8.03 (1H, дд, *J* = 8.3, 2.0); 8.41 (1H, д, *J* = 2.0); 8.44 (1H, д, *J* = 4.5).

*1-(6-(4-фтор-3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5c)*

Получали ацилированием 6-(4-фтор-3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 48 часов. Выход 59.0 %, т. пл. 150-151°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 87.9 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3124, 1632, 1545, 1475, 1355, 1271, 1124, 736. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с); 7.59 (1H, д, *J* = 4.5); 7.73 (1H, дд, *J* = 11.2, 8.6); 8.14 (1H, ддд, *J* = 8.6, 4.4, 2.3); 8.44 (2H, д, *J* = 4.5). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -118.57.

*1-(6-(4-этоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5d)*

Получали ацилированием 6-(4-этоксифенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 24 часов. Выход 54.0 %, т. пл. 132-134 °C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 87.9%. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3132, 1629, 1475, 1368, 1330, 1252, 1122, 1047, 823, 670. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, т, *J* = 6.9); 2.13 (3H, с); 4.09 (2H, к, *J* = 6.9); 7.03 (2H, д, *J* = 8.6); 7.52 (1H, д, *J* = 4.4); 7.55 (2H, д, *J* = 8.6); 8.41 (1H, д, *J* = 4.4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.1; 28.58; 63.6; 114.5; 116.3; 122.2; 124.5; 126.9; 131.8; 153.5; 154.4; 159.6; 187.0.

*1-(6-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5e)*

Получали ацилированием 6-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 13 часов, Выход 60.4 %, т. пл. 184-185°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 93.6 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3090, 1639, 1472, 1371, 1121, 962, 851, 679. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.13 (3H, с); 7.55 (1H, д, *J* = 4.4), 7.57 (2H, д, *J* = 8.4); 7.68 (2H, д, *J* = 8.4); 8.42 (1H, д, *J* = 4.4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 28.8; 116.8; 122.2; 124.7; 128.8; 132.8; 133.8; 134.4; 152.8; 153.6; 186.9.

*1-(6-(3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5f)*

Получали ацилированием 6-(3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 24 часов. Выход 76.5 %, т. пл. 154-156°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 97, 6 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3113, 1641, 1533, 1367, 1352, 1327, 1126, 702, 677. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.17 (3H, с); 7.59 (1H, д, *J* = 4.4); 7.81 (1H, т, *J* = 8.0); 8.15 (1H, д, *J* = 7.7); 8.35 (1H, дд, *J* = 8.3, 2.3); 8.45 (1H, д, *J* = 4.4); 8.46 – 8.51 (1H, м).

*1-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5g)*

Получали ацилированием 6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 24 часов. Выход 76.1 %, т. пл. 154-156°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.4 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3123, 1635, 1480, 1369, 1220, 1119, 851, 676, 540. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.11 (3H, с); 7.34 (2H, т, *J* = 8.8); 7.54 (1H, д, *J* = 4.4); 7.70 (2H, дд, *J* = 8.6, 5.6); 8.42 (1H, д, *J* = 4.4). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -112.44 (ддд, *J* = 14.5, 9.3, 5.5).

*1-(6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5h)*

Получали ацилированием 6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 17 часов. Выход 67.4 %, т. пл. 142-144°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 95.7 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3084, 1636, 1481, 1371, 1330, 1262, 1120, 828, 733, 677. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.11 (3H,с); 2.39 (3H,с); 7.31 (2H, д, *J* = 7.8); 7.51 (2H, д, *J* = 8.3); 7.52 (1H, д, *J* = 4.6); 8.42 (1H, д, *J* =

4.4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.4; 28.6; 116.5; 122.2; 124.6; 129.3; 130.4; 132.1; 139.0; 153.5; 154.5; 187.0.

*1-(6-(4-(метилтио)фенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5i)*

Получали ацилированием 6-(4-(метилтио)фенил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 17 часов. Выход 72.4 %, т. пл. 111-112 °С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 80.6 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3130, 1626, 1474, 1365, 1329, 1254, 1122, 968, 818, 674. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 4.07 (2H, с); 7.50 – 7.55 (3H, м); 7.59 – 7.63 (3H, м); 8.46 (1H, д, J = 4.2).

*1-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)этанон (5j)*

Получали ацилированием 2-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течении 33 часов. Выход 56.1 %, т. пл. 125°С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 86, 5 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2328, 1656, 1474, 1345, 1370, 1362, 1309, 1134, 782, 711. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.75 – 1.84 (4H, м); 2.08 (3H, с); 2.69 – 2.76 (2H, м); 2.79 – 2.85 (2H, м); 7.45 – 7.52 (4H, м).

*1-(2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)этанон (5k)*

Получали ацилированием 2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 87 часов. Выход 50.7 %, т. пл. 129-130°С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 89.7 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2934, 1656, 1529, 1484, 1374, 1314, 1216, 965, 837, 630. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.80 (4H, д); 2.08 (3H, с); 2.73 (2H, дк, J = 6.0, 2.7); 2.82 (2H, дк, J = 5.8, 2.7); 7.32 (2H, т, J = 8.8); 7.56 (2H, ддд, J = 8.4, 5.3, 2.5). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м.д.: -112.87 (ддд, J = 14.6, 9.2, 5.5).

*1-(2-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)этанон (5l)*

Получали ацилированием 2-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 50 часов. Выход 56.0 %, т. пл.

120°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 76.2 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2940, 1647, 1532, 1344, 972, 805, 724, 556. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 1.76 – 1.87 (4H, м); 2.15 (3H, с); 2.75 (2H, дт, *J* = 5.7, 3.3); 2.82 (2H, дт, *J* = 5.5, 3.3); 7.78 (1H, т, *J* = 7.9); 8.00 (1H, дт, *J* = 7.6, 1.3); 8.31 – 8.33 (1H, м); 8.34 (1H, т, *J* = 2.0).

*1-(2-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[d]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)этанон (5m)*

Получали ацилированием 2-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[d]имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 13 часов. Выход 87.5 %, т. пл. 136-138°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 50, 5 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2938, 1655, 1477, 1370, 1312, 1087, 1013, 842. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 1.75 – 1.85 (4H, м); 2.11 (3H, с); 2.70 – 2.77 (2H, м); 2.77 – 2.86 (2H, м); 7.55 (4H, с).

*1-(2-(*n*-толил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[d]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)этанон (5n)*

Получали ацилированием 2-(*n*-толил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[d]имидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течение 17 часов. Выход 53.3 %, т. пл. 150-152°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 88.5 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2938, 1661, 1478, 1454, 1363, 1312, 1100, 826. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 1.73 – 1.86 (4H, м); 2.09 (3H, с); 2.37 (3H, с); 2.69 – 2.76 (2H, м); 2.82 (2H, дк, *J* = 5.7, 2.7); 7.29 (2H, д, *J* = 7.8); 7.39 (2H, д, *J* = 8.0).

*1-(6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанон (5o)*

Получали ацилированием 6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазола, кипятили в течении 42 часов. Выход 53.0 %, т. пл. 153-155°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 76, 8%. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3063, 1653, 1477, 1367, 1249, 1222, 854, 653. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.10 (3H,с); 2.46 (3H,с); 7.08 (1H, д, *J* = 1.4); 7.33 (2H, т, *J* = 8.8); 7.58 (2H, дд, *J* = 8.6, 5.6). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -126.76 (тт, *J* = 9.8).

3.3.2.1. Синтез α -бромкетонов производных имидазо[1,2-*b*]тиазола

Общий способ получения

Соответствующий кетон (5а, е, f, g, h) (20 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (349 ммоль), одной порцией добавляли Br₂ (20 ммоль) и кипятили в течение 1.5 часа. После охлаждения, осадок отфильтровывали и сушили.

*Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-фенил-имидазо[2,1-*b*]тиазола (6а)*

Получали бромированием 1-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона (5а). Выход 81 %, т. пл. 112-114°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 67.6 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3103, 1697, 1426, 1398, 1091, 759, 693, 555. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 4.07 (2H, с); 7.51-7.55 (3H, м); 7.59-7.63 (3H, м); 8.46 (1H, д, *J* = 4.3).

*Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-(4-хлорфенил)-имидазо[2,1-*b*]тиазола (6б)*

Получали бромированием 1-(6-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона (5е). Выход 48.0 %, т. пл. 216-217°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 68.5%. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3140, 3069, 1697, 1489, 1397, 1096, 744, 563. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 4.10 (2H, с); 7.58 (2H, д, *J* = 8.5); 7.60 (1H, д, *J* = 4.4); 7.65 (2H, д, *J* = 8.4); 8.44 (1H, д, *J* = 4.4). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 65.8; 117.2; 122.1; 122.7; 128.9; 131.9; 133.6; 134.6; 151.9; 188.9.

*Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-(3-нитрофенил)-имидазо[2,1-*b*]тиазола (6с)*

Получали бромированием 1-(6-(3-нитрофенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона (5f), Выход 80.2 %, т. пл. 207-209°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 89.1 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3134, 3077, 1696, 1540, 1352, 1107, 735, 679, 563. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 4.17 (2H, с); 7.63 (1H, д, *J* = 4.4); 7.81 (2H, т, *J* = 7.9); 8.13 (1H, д, *J* = 7.8); 8.43 (1H, д, *J* = 4.5).

*Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-(4-фторфенил)-имидазо[2,1-*b*]тиазола (6д)*

Получали бромированием 1-(6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона (5g). Выход 66.7 %, т. пл. 221-223°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 74.2 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2524, 2493, 1656, 1501, 1446, 1233, 1088, 854, 728. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 4.08 (2H, с); 7.35 (3H, т, *J* = 8.8); 7.61 (1H, д, *J* = 4.4); 7.68 (2H, дд, *J* = 8.5, 5.5); 8.45 (1H, д, *J* = 4.5).

*Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-(*n*-толил)-имидазо[2,1-*b*]тиазола (6e)*

Получали бромированием 1-(6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона (5h). Выход 48.0 %, т. пл. 216-217°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 71.3 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3131, 2922, 1695, 1425, 1396, 1091, 758, 741. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.40 (3H, с); 7.33 (2H, д, *J* = 7.8); 7.50 (2H, д, *J* = 7.9); 7.60 (1H, д, *J* = 4.4); 8.46 (1H, д, *J* = 4.4).

3.3.3. Синтез *N*-замещенных 4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-аминов

Общий способ получения

Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-фенил-имидазо[2,1-*b*]тиазола (1 ммоль) растворяли 30 мл этилового спирта, затем добавляли соответствующую 1-фенилтиомочевину (1 ммоль), и кипятили. Горячий раствор обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃, после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

*4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)-*N*-(*n*-толил)тиазол-2-амин (8a).* Выход 31 %, т. пл. 131-132°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 84.8 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2919, 1525, 1496, 1441, 1316, 1247, 810. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 2.24 (3H, с); 6.89 (1H, с); 7.08 (2H, д, *J* = 8.0); 7.32 (1H, т, *J* = 7.4); 7.36-7.41 (3H, м); 7.43 (2H, д, *J* = 8.2); 7.72 (2H, д, *J* = 7.1); 8.04 (1H, д, *J* = 4.5); 10.26 (1H, с).

**N*-(4-хлорфенил)-4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин (8b).* Выход 65 %, т. пл. 216-217°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 87.9 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2921, 2851, 1518, 1248, 1172, 814, 662, 494. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 7.00 (1H, с); 7.28 (2H, д, *J* = 8.6); 7.32 (1H, т, *J* = 7.4); 7.36-

7.41 (3H, м); 7.56 (2H, д, $J = 8.8$); 7.70 (2H, д, $J = 7.6$); 8.01 (1H, д, $J = 4.5$); 10.51 (1H, с).

N-(нафталин-1-ил)-4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин (8с). Выход 34, 4 %, т. пл. 204-206°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 74.8 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2919, 2850, 1519, 1505, 1461, 1252, 792, 770, 658, 7. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 6.90 (1H, с); 7.33 (2H, дд, $J = 5.8, 9.5$); 7.40 (2H, т, $J = 7.60$); 7.44 (1H, т, $J = 7.9$); 7.52-7.61 (2H, м); 7.67 (1H, д, $J = 8.1$); 7.73 (2H, д, $J = 7.60$); 7.92-7.98 (1H, м); 8.02 (1H, д, $J = 4.5$); 8.07 (1H, д, $J = 7.6$); 8.29 (1H, д, $J = 8.1$); 10.26 (1H, с).

N-(4-(оксазол-5-ил)фенил)-4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин (8d). Выход 96, 8 %, т. пл. 153-155 °C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 56, 9 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2920, 2850, 1522, 1440, 1247, 1180, 700. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 7.01 (1H, с); 7.29-7.45 (4H, м); 7.52 (1H, д, $J = 24.6$); 7.64 (4H, к, $J = 8.3$); 7.72 (2H, д, $J = 7.8$); 8.04 (1H, с); 8.38 (1H, с); 10.61 (1H, с).

N-(4-бромфенил)-4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин (8е). Выход 75 %, т. пл. 214-215°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 74.1 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2922, 2855, 1525, 1487, 1316, 1249, 1174, 813, 662. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 7.00 (1H, с); 7.32 (2H, т, $J = 7.2$); 7.35-7.43 (4H, м); 7.51 (2H, д, $J = 9.2$); 7.70 (2H, д, $J = 7.6$); 8.01 (1H, д, $J = 4.4$); 10.52 (1H, с).

4-(4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-ил)морфолин (8f). Выход 80 %, т. пл. 130-132°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 66.2 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2920, 2852, 1524, 1453, 1118, 912, 655. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 0.57-1.43 (4H, м); 3.74 (4H, с); 6.79 (1H, с); 7.35 (4H, д, $J = 45.4$); 7.64-7.84 (2H, м); 8.10 (1H, с).

5-(2-(4-бензилтиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (8g). Выход 63 %, т. пл. 114-116°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 72, 5 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2921, 2851, 1523, 1454, 1135, 735, 699, 650. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 1.15-1.28 (4H, м); 3.47 (4H, с); 6.76 (2H, с); 7.25-7.43 (7H, м); 7.70 (4H, д, $J = 7.6$); 8.09 (2H, д, $J = 4.5$).

3.4. Синтез имидазо[1,2-*b*]тиазола типа В

3.4.1. Синтез исходных соединений

3.4.1.2. Синтез тиобензамида (9а)

Бензамид (200 ммоль) и P₂S₅ (41 ммоль) растворяли в 140 мл *o*-ксилола, кипятили 30 минут при перемешивании. После охлаждения, осадок отфильтровывали и сушили. Перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 89.0 %, т. пл. 114-115°C (лит. т. пл. 114-118°C). ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 99.0 %. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3364, 3160, 1623, 1449, 1398, 1325, 886, 773, 687.

3.4.1.3. Синтез 4-хлортиобензамида (9b)

Через смесь 4-хлорбензонитрила (52 ммоль), триэтиламина (57.7 ммоль) и 100 мл пиридина пропускали сероводород. Затем смесь выдерживали сутки при комнатной температуре, после чего разбавляли водой. Осадок отфильтровывали, сушили. Выход продукта 92%, т.пл. 124-125 °C (лит. т. пл. 123-130°C). ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98.8 %. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3327, 3156, 1614, 1415, 1093, 833.

3.4.1.4. Синтез производных 5-ацетилтиазола

Общий способ получения

2-бром-2,4-пентодиол (39 ммоль) и соответствующий тиобензамид (9а, б) (39 ммоль) кипятили в 50 мл этилового спирта в течение 9 часов. Горячий раствор обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃, после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этанон (10а). Выход 78.0 % ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 76 %.

1-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)этанон (10b). Выход 87.0 % т. пл. 97-99°C. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 95.1 %. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1666, 1430, 1372, 1327, 1260, 1090, 830.

3.4.1.5. Бромирование производных 5-ацетилтиазола

Общий способ получения

Соответствующий кетон (10а, б) (10 ммоль) растворяли в 20 мл этанола. Одной порцией приливали бром (10 ммоль). Кипятили до тех пор, пока не исчезла бромная окраска. После охлаждения осадок отфильтровывали.

Гидробромид 2-бром-1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этанон (11а)

Получали бромированием 1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этанона. Выход 27 %. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 53.2 %

Гидробромид 2-бром-1-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)этанон (11б)

Получали бромированием 1-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)этанона. Выходом 55%. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 85.3 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1662, 1372, 1326, 1191, 1088, 1004, 835, 650.

3.4.1.6. Синтез тиазолиевых солей тиазол-2-амина

Общий способ получения

Соответствующий α -бромкетон (11а, б) (5 ммоль) растворяли в 10 мл ацетона, добавляли тиазол-2-амин (5 ммоль). Оставили на 24 часа при комнатной температуре. После чего осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили.

Бромид 2-амино-3-(2-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)-2-оксоэтил)тиазола (13а). Выход 39%.

Бромид 2-амино-3-(2-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)-2-оксоэтил)тиазола (13б). Выход 24%, т. пл. 191°C.

3.4.2. Синтез производных 6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазола

Общий способ получения

Соответствующий бромид (13а, б) (2 ммоль) кипятили в 20 мл этилового спирта, 12 мл воды и 1 мл HCl в течение 7 часов. Горячий раствор

обрабатывали NH_4OH . После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

*6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (14a)*. Выход 37.0 %, т. пл. 125-126°C. ВЭЖХ ($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$): 92.0 %. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3049, 1554, 1465, 1259, 1185, 1057, 767, 692, 639. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2.58 (3H, с), 7.30 (1H, д, $J = 4.4$), 7.42-7.52 (3H, м), 7.89-7.95 (3H, м), 8.08 (1H, с). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.38, 110.96, 114.20, 120.41, 126.18, 127.63, 129.62, 130.35, 133.58, 138.89, 147.86, 149.74, 163.20.

*6-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазол (14b)*. Выход 97.0 % т. пл. 194-155°C. ВЭЖХ ($\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O} - 8:2$): 94.0 %. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3052, 1554, 1492, 1461, 1260, 1191, 1090, 832, 714, 656. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2.59 (3H, с), 7.32 (1H, д, $J = 4.4$), 7.55 (2H, д, $J = 8.5$), 7.91-7.98 (3H, м), 8.12 (1H, с). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.36, 111.12, 114.34, 120.44, 127.86, 128.19, 129.71, 132.39, 134.85, 138.70, 148.00, 149.81, 161.79.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. Разработана синтетическая методология получения низкомолекулярных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола с тиазольным заместителем в 5-ом (тип А) и 6-ом (тип В) положении.
2. Предложен метод введения ацетильного заместителя в 5-ое положение 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов и получены ранее не известные 5-ацетильные производные (15 соединений), являющиеся привлекательными соединениями с позиции возможности дальнейшей модификации
3. Разработана методика бромирования 5-ацетилпроизводных 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов.
4. Получена библиотека новых производных *N*-замещенных 4-(6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-аминов (тип А, 7 соединений) и 6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазола (тип Б, 2 соединения). Строение синтезированных соединений подтверждено посредством одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии.
5. Полученные производные являются перспективными соединениями для дальнейшей разработки потенциальных ингибиторов эпидермального фактора роста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mohamed H. A. Synthetic access to imidazo[2,1-*b*]thiazoles / H. A. Mohamed, B. F. Abdel – Wahab. // Journal of Sulfur Chemistry. – 2012. – Vol. 33, № 5. P. 589 – 604;
2. Preston P. N. Condensed imidazoles of type 5-5 with one additional heteroatom // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1986. – Vol. 46. P. 77 – 306;
3. Ollivier C. Bicyclic 5-5 systems with one bridgehead (ring junction) nitrogen atom: two extra heteroatoms 1:1 // Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. – 2008. Vol. 11. P. 133 – 197;
4. Mazur A. Studies on the imidazole series. XLVI. Alkyl – aryl –, and acyl-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Mazur, P. M. Kochergin. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1970. – Vol. 6, № 4. P. 474 – 476;
5. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. Part one / W.L. Mosby. - New York: Interscience Publishers. – 1961. – P. 748;
6. Chadha V. K. Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. Part III. 3-Substituted-, 2,3-disubstituted-5,6-dihydro-4-imidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-substituted, 2,3-disubstituted-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines / V. K. Chadha, H. K. Pujari. // Canadian Journal of Chemistry. – 1969. – Vol. 47, № 15. P. 2843 – 2847;
7. Dhaka K. S. Use of *N*-bromosuccinimide in the synthesis of heterocyclic systems / K. S. Dhaka, V. K. Chadha, H. K. Pujari. // Australian Journal of Chemistry. – 1973. Vol. 26, № 2. P. 435 – 436;
8. Mazur A. Investigations in the imidazole series / A. Mazur, P. M. Kochergin, V. G. Tromsa // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1971. – Vol. 7, № 3. P. 359 – 362;
9. Mahfouz A. A. New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their antimicrobial activities / A. A. Mahfouz, F. M. Elhabashy. // Archives of Pharmacal Research. – 1990. – Vol. 13, № 1. P. 9 – 13;

10. Sharaf M. A. Reactions with 4,5-di(*p*- chlorophenyl)imidazolidine-2-thione / M. A. Sharaf, E. H. M. Ezat, H. A. A. Hammouda. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1994. Vol. 92, № 1 – 4. P. 19 – 27;
11. Dzhavakhishvili S.G. Features of the reaction of unsymmetrical 2-mercapto-imidazolcs with aromatic and aliphatic ketones / S.G. Dzhavakhishvili, A.V. Borisov, V.M. Nikitchenko, S.N. Kovalenko. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – Vol. 43, № 1. P. 98 – 105;
12. El-Din Magd, Reactions of 5-arylidene-2-thiohydantoins with halogenated compounds and anthranilic acid / El-Din Magd, S. Elsharabasy, A. Hassan. // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. Vol. 181, № 1. P. 53 – 67;
13. Meric A. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazol[2,1-*b*][1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against F2408 and 5RP7 cells / A. Meric, Z. Ineesu, I. Hatipoglu. // Medicinal Chemistry Research. – 2008. – Vol. 17, № 1. P. 30 – 41;
14. Mazur A. Studies on the imidazole series. XLV. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its alkyl, aryl, and 5,6-dihydro derivatives / A. Mazur P. M. Kochergin. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1970. – Vol. 6, № 4. P. 470 – 473;
15. Lecat – Guillet N. Synthesis and evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles as iodide efflux inhibitors in thyrocytes / N. Lecat – Guillet, Y. Ambroise. // ChemMedChem. – 2009. – Vol. 4, № n. P. 1819 – 1830;
16. Li Y. High throughput synthesis of 2,3,6-trisubstituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / Y. Li, M. Giulianotti, R. A. Houghten. // Tetrahedron Letters. – 2011. Vol. 52, № 6. P. 696 – 698;
17. Shawali S. Regioselectivity in reactions of bis-hydrazoneyl halides with some bifunctional heterocycles / S. Shawali, M. A. Abdallah, M. E. M.

- Zayed. // Journal of the Chinese Chemical Society. – 2002. Vol. 49, № 6. P. 1035 – 1040;
18. Omar M. A. Transition metal-free synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles via a S-propargylation / 5-exo-dig cyclization / isomerization sequence using propargyl tosylates as substrates / M. A. Omar, W. Frey, J. Conrad, U. Beifuss. // the Journal of Organic Chemistry. – 2014. – Vol. 79, № 21. P. 10367 – 10377;
19. Oehler E. Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyphosphonate mit 2-mercaptoazolen: synthesen von thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-, imidazo[2,1-*b*]thiazol- und thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-derivaten / E. Oehler, H.S. Kang, E. Zbiral. // Chemische Berichte. – 1988. Vol. 121, № 5 P. 977 – 990;
20. Караван В. С. Образование тиазолов в реакции 2-алкокси-2-трифторметил-3-фенилоксиранов с тиомочевинами / В. С. Караван, В. Л. Никифоров. // Журнал органической химии. – 1999. Вып. 35. С. 762 – 766;
21. Hammouda H. A. Preparation of fluorinated imidazole derivatives using hexafluoro-1,2-epoxypropane / H. A. Hammouda N. Ishikawa. // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1978. Vol. 51, № 10. P. 3091 – 3092;
22. Bandy M. Obtention d'intermediaires tetraedriques au course de la reaction des gem dicyanoepoxydes avec les thioamides substitues. Evolution de ces intermediaires en thiazoles mesoioniques / M. Bandy, A. Robert. // Tetrahedron Letters. - 1980. Vol. 21, № 26. P. 2517 – 2520;
23. Ochiai M. Chen. Synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles from (Z)-(2-acetoxyvinyl)phenyl- λ^3 -iodanes: nucleophilic substitution of α - λ^3 -iodanyl ketones with thioureas and thioamides / M. Ochiai, Y. Nishi, S. Hashimoto, Y. Tsuchimoto. // Journal of Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 68, № 20. P. 7887 – 7888;
24. Liu Z. Hypervalent iodine in synthesis 92. A facile synthesis of 3-substituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles by cyclocondensation of

- alkynyl(phenyl)iodonium salts and imidazolidine-2-thione / Z. Liu, Z. – C. Chen, and Q.-G. Zheng. // *Journal of Chemical Research (S)*. – 2003. P. 715 – 717;
25. Neochoritis C. A thorough study on the reaction of DMAD with 1-arylaminoimidazole-2-thiones. Expeditious synthesis of imidazo[2,1-*b*][1.3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement / C. Neochoritis, N. Eleftheriadis, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou. // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, № 3. P. 709 – 714;
26. Mosby W.L. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. Part one // New York: Interscience Publishers. – 1961. – P. 748;
27. Dubey S.K. Synthesis of 2-substituted benzthiazoles as tetramisole analogs / S. K. Dubey, R. Rastogi, S. Sharma. // *Monatshefte fur Chemie*. – 1981. – Vol. 112, № 12. P. 1387 – 1391;
28. Isomura Y. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-*tert*-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II / Y. Isomura [end etc.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1983. – Vol. 31, № 9. P. 3179 – 3185;
29. Robert J.F. Derivatives of the imidazo[2,1-*b*]thiazoles X. Fungistatic properties of 2-aminothiazoles and 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles respectively substituted in 4 and in 3 by aryylethyl, aroylmethyl, β -hydroxy β -aryylethyl and ethoxycarbonylmethyl groups / J.F. Robert [end ect.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1990. – Vol. 25, № 9. P. 731 – 736;
30. Andreani A. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, A.M. Isetta. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1991. – Vol. 26, № 3. P. 335 – 337;
31. Palagiano F. Research on heterocyclic compounds. XXXIV. Synthesis and SAR study of some imidazo[2,1-*b*]thiazole carboxylic and acetic acids with antiinflammatory and analgesic activities / F. Palagiano [end ect.]. //

- European Journal of Medicinal Chemistry. – 1995. – Vol. 30, № 11. P. 901 – 909;
32. Therien M. Leblanc, et al. Synthesis and biological evaluation of 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazole as selective COX-2 inhibitors / M. Therien [and ect]. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 1997. – Vol. 7, № 1. P. 47 – 52;
33. Varma R. S. Solid state synthesis of 2-aryloxybenzo[*b*]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles from α -tosyloxyketones using microwave irradiation / R. S. Varma, D. Kumar, P. J. Liesen. // Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1. – 1998. № 24. P. 4093 – 4096;
34. Andreani A. 6-Thienyl and 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase / A. Andreani [and ect]. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1999. Vol. 34, № 10. P. 883 – 889;
35. Andreani A. Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Andreani [and ect]. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2001. – Vol. 36, № 9. P. 743 – 745;
36. Ulusoy N. New 6-(4-bromophenyl)-imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: synthesis and antimicrobial activity / N. Ulusoy, M. Kiraz, O. Kucukbasmaci. // Monatshefte für Chemie. – 2002. Vol. 133, № 10. P. 1305 – 1315;
37. Vernier J.-M. Discover of novel modulators of metabotropic glutamate receptor subtype-5 / J. – M. Vernier. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2004. – Vol. 12, № 1. P. 17 – 21;
38. Granaiola M. Potential antitumor agents. 37. Synthesis and antitumor activity of guanylhydrazones from imidazo[2,1-*b*]thiazoles and from the new heterocyclic system thiazolo[2'3':2,3]imidazo[4,5-*c*]quinoline / M. Granaiola [and ect]. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 48, № 8. P. 3085 – 3089;

39. Dianov V. M. Synthesis of 3-chloromethyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole – a convenient synthon for the preparation of biologically active substances / V. M. Dianov, M. K. Zeleev, L.V. Spirikhin. // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 41. № 1. P. 153, 154;
40. Gursoy E. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / E. Gursoy, N. U. Guzeldemirci. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2007 – Vol. 42, № 3. P. 320 – 326;
41. Budriesi R. P. Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: a scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity / R. P. Budriesi. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol 51 № 6. P. 1592 – 1600;
42. Andreani A. New antitumor imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones and analogues / A. Andreani. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 51, № 4. P. 809 – 816;
43. Andrew S. Synthesis and biological activity of anticoccidial agents: 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles / S. Andrew. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2008. Vol. 18, № 19. P. 5263 – 5267;
44. Rao V.R. Synthesis of some new types of 3-coumarinyl-substituted pyrazolopyrimidines and imidazothiazoles / V.R. Rao, V.R. Reddy. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2008. – Vol. 44, № 3. P. 360 – 365;
45. Debre S. Synthesis and evaluation of photoreactive probes to elucidate iodide efflux in thyrocytes / S. Debre, N. Lecat – Guillet, F. Pillon, Y. Ambroise. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2009. Vol. 19, № 3. P. 825 – 827;
46. Li L. Synthesis and evaluation of benzo[*b*]thiophene derivatives as inhibitors of alkaline phosphatases / L. Li [and ect]. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17, № 20. P. 7290 – 7300;

47. Dastagiri D. Synthesis of imidazothiazole - chalcone derivatives as anticancer and apoptosis inducing agents / D. Dastagiri [and ect]. // ChemMedChem. – 2010. – Vol. 5, № 11. P. 1937 – 1947;
48. Shetty N. S. Synthesis, anthelmintic and anti-inflammatory activities of some novel imidazothiazole sulfides and sulfones / N. S. Shetty, I. A. M. Khazi, C. Ahn. / Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2010. – Vol. 31, № 8. P. 2337 – 2340;
49. Guzeldemirci N.U. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazolcs and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety / N.U. Guzeldemirci, O. Kucukbasmaci. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, № 1. P. 63 – 68;
50. Budnesi R. Cystic fibrosis: a new target for 4-imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-dihydropyridines / R. Budnesi [and ect]. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 54. № 11 P. 3885 – 3894;
51. Chang L. Synthesis and evaluation of thiophenyl derivatives as inhibitors of alkaline phosphatase / L. Chang. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – Vol 21 № J. 1 P. 2297 – 2301;
52. Granaiola M. Imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylylhydrazones as RSK2 inhibitors / M. Granaiola [and ect.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46, № 9. P. 4311 – 323;
53. Demchenko M. On the reaction of 2-phenylaminothiazoline with α -halogenoketones / M. Demchenko [and ect]. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1997. – Vol. 33, № 6. P. 724 – 727;
54. Attanasi O.A. Study of reactions between 1,2-diaza-1,3-butadienes and N,N'-diaryl- or N,N'-dialkylthioureas / O.A. Attanasi [and ect]. // Tetrahedron. – 1999. – Vol. 55, № 47. P. 13423 – 13444;
55. Kovalenko N.V. Reaction of 1,3-dibromo- and 1,3-dichloroacetone with 2-aminoazaheterocycles / N. V. Kovalenko, G. P. Kutrov, Yu. V. Filipchuk, M. Yu. Kornilov. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2002. – Vol. 38, № 5. P. 590 – 597;

56. Liu Z. Hypervalent iodine in synthesis 92. A facile synthesis of 3-substituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles by cyclocondensation of alkynyl(phenyl)iodonium salts and imidazolidine-2-thione / Z. Liu, Z. – C. Chen, Q. – G. Zheng. // *Journal of Chemical Research (S)*. 2003. P. 715 – 717;
57. Gineinah M. M. M. 6-,7- And 8-(5-aryl-1-phenyl-2-pyrazolin-3-yl)imidazo- and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles as novel anticonvulsant agents // *Sei. Pharm.* – 2001. – Vol. 69. P. 53 – 59;
58. Shawali S. Regioselectivity in reactions of bis-hydrazoneyl halides with some bifunctional heterocycles / S. Shawali, M. A. Abdallah, M. E. M. Zayed. // *Journal of the Chinese Chemical Society.* – 2002. – Vol. 49, № 6. P. 1035 – 1040;
59. Eleftheriadis N. A thorough study on the reaction of DMAD with 1-arylaminoimidazole-2-thiones. Expeditious synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement / N. Eleftheriadis, C. A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 3. P. 709 – 714;
60. Franco G. M. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazoand pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 1996. – Vol. 31, №7 – 8. P. 575 – 587;
61. Marechal A.M. Reactivity of 3-halo-2-oxopropanamides and 3-halo-2-cyano-2-hydroxypropanoates: synthesis of S and N containing heterocycles / A.M. Marechal, P. L. Grel, A. Robert, J. Biskup, V. Ferk, R. Toplak. // *Arkivoc.* – 2001. – Vol. 2001, Part V. P. 119 – 132;
62. Drach B. S. Some cyclization reactions of ω -chloro- ω -acylamidoacetophenones / B. S. Drach, I. Yu. Dolgushina, A. D. Sinitsa. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 1974. – Vol. 10, № 7. P. 810 – 812;
63. Abignente E. Research on heterocyclic compounds. XXI. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]benzothiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / E.

- Abignente, P. De Caprariis, G. De Martino, R. Patscot. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1987. Vol. 24, № 1. P. 155 – 158;
64. Cesur Z. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / Z. Cesur, H. Guner, G. Otuk. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1994. Vol. 29, № 12. P. 981 – 983;
65. Cesur N. Fused heterocycles: synthesis of some new imidazothiazoles / N. Cesur, Z. Cesur, H. Guner, B. O. Kasimogullari. // *Heterocyclic Communications*. 2002. Vol. 8, № 5. P. 433 – 438;
66. Abdelhamid A.O. Reactions of hydrazidoyl halides: synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enamionitriles / A. O. Abdelhamid, M. A. M. Afifi. // *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements*. – 1988. – Vol. 36, № 1 – 2. P. 129 – 133;
67. Abdel-Mohdy F.A. Reactions with hydrazidoyl halides VIII: Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and imidazo[2,1-*b*]benzthiazoles / F. A. Abdel-Mohdy, A.O. Abdelhamid. // *Archives of Pharmacal Research*. – 1992. – Vol. 15, № 1. P. 9 – 13;
68. Abdelhamid A.O. Reactions with hydrazonoyl halides 62: Synthesis and antimicrobial evaluation of some new imidazo[1,2-*a*]pyrimidine, imidazo[1,2-*b*]pyridine, imidazo[1,2-*b*]pyrazole, and quinoxaline derivatives / A.O. Abdelhamid, E. K. A. Abdelall, Y.H. Zaki. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2010. – Vol. 47, № 2. P. 477 – 182;
69. Nielek S. Chemistry of thiazole, I. Synthesis and properties of 2,3,5,6-tetrahydro-6-(3-methylbenzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole / S. Nielek, T. Lesiak. // *Chemische Berichte*. – 1982. – Vol. 115, № 3. P. 1247 – 1251;
70. Andreani A. Synthesis and antitumor activity of guanylhydrazones from 6-(2,4-dichloro-5-nitrophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazoles and 6-pyridylimidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Andreani [and ect.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49, № 26. P. 7897 – 7901.
71. Mishra S. FeCl₃/ZnI₃ – Catalyzed synthesis of benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole through aerobic oxidative cyclization between 2-

- aminobenzothiazole and ketone / S. Mishra, K. Monir, S. Mitra and A. Hajra. // *Organic Letters*. 2014. Vol 16, № 23. P. 6084 – 6087;
72. Ponnala S. Synthesis of bridgehead nitrogen heterocycles on a solid surface / S. Ponnala, S. T. V. S. Kiran Kumar, B. A. Bhat and D. P. Sahu. // *Synthetic Communications*. – 2005. Vol. 35, № 7. P. 901 – 906;
73. I. Iwai. Studies on scetyicnic compounds. XXXVII. The cyclizatioo reaction of some propargylammonium halide derivatives / I. Iwai, T. Hiraoka. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1964. Vol. 12, № 7. P. 813 – 820.
74. Kamali T.A. Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling in water. / T.A. Kamali [and ect]. // *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 50, № 39. P. 5459 – 5462.
75. Kamali T.A. Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles and 2-substituted imidazo[2,1-*b*][1,3]benzothiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling / T.A. Kamali, D. Habibi, M. Nasrollahzadeh. // *Synlett*. – 2009. – Vol. 2009, № 16. P. 2601 – 2604.
76. Bakherad M. Synthesis of novel 6-(substituted benzyl)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole catalyzed by polystyrene-supported palladium (II) ethylenediamine complex / M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, T.A. Kamali. // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2009. – Vol. 20, № 5. P. 907 – 912.
77. Tanabe Y. Preparation of fused thiadiazolo- and imidazobenzothiazoles from 2-amino-benzothiazoles. Their fungicidal acitivity / Y. Tanabe // *Heterocycles*. 1997. Vol. 45, № 8. 1579 – 1588;
78. Kaugars G. Synthesis of 2,3,5,6- tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles / G. Kaugars, S. E. Martin. S. J. Nelson, W. Walt. // *Heterocycles*. – 1994. – Vol. 38, № 12. P. 2593 – 2603;
79. Laduron F. α - or β -trifluoromethyl epoxysulfones: New C3 reagents for heterocyclisation / F. Laduron, Z. Janousek, H. G. Viehe. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1995. – Vol. 73, № 1. P. 83 – 86;

80. Ghorab M. M. Synthesis of some new thiazole derivatives, antifungal activity and ultrastructure changes of some mycotoxine producing fungi / M. M. Ghorab, A. I. El-Batal. // *Boll. Chim. Farm.* – 2002. – Vol. 141, № 2. P. 110 – 117.
81. Ochiai M. Chen. Synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles from (Z)-(2-acetoxyvinyl)phenyl- λ^3 -iodanes: nucleophilic substitution of α - λ^3 -iodanyl ketones with thioureas and thioamides / M. Ochiai, Y. Nishi, S. Hashimoto, Y. Tsuchimoto // *Journal of Organic Chemistry.* – 2003. – Vol. 68, № 20. P. 7887 – 7888.
82. Liu Z. Hypervalent iodine in synthesis 92. A facile synthesis of 3-substituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles by cyclocondensation of alkynyl(phenyl)iodonium salts and imidazolidine-2-thione / Z. Liu, Z.-C. Chen, Q.-G. Zheng. // *Journal of Chemical Research (S).* – 2003. – P. 715 – 717;
83. Neochoritis C. A thorough study on the reaction of DMAD with 1-arylaminoimidazole-2-thiones. Expeditious synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement / C. Neochoritis, N. Eleftheriadis, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou. // *Tetrahedron.* – 2010. Vol. 66, №3. P. 709 – 714;
84. Mir N. A. One pot synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and benzo[*b*]thiazolo[3.2-*a*]imidazoles / N. A. Mir / *Tetrahedron Letters.* – 2014. – Vol. 55, №10. P. 1706 – 1710.
85. Nitrosation and bromination of 6-(2'-furyl) imidazo[2,1-*b*]thiazole and its derivatives / N. O. Saldabol [and etc.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 1972. – C. 1223;
86. Insuasty B. Reaction of 1, 2-diaminobenzimidazole with 1-aryl-2-bromo-3-phenylpropanone. Synthesis of 2-aryl-3-benzyl-9-aminoimidazo [1,2-*a*]benzimidazoles. / B. Insuasty [and ect]. // *Heterocyclic Communications,* 8(2). – 2002. – P. 151 – 156;

87. Saldabol, N. O. Mannich bases and methiodides of 6-(2-furyl) imidazo[2,1-*b*]thiazole and its substituted derivatives / N. O. Saldabol, L. L. Zeligman, L. A. Ritevskaya. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 11(9). – 1975. – C. 45;
88. Saldabol N. O. Formation of bromo-substituted imidazo [1,2-*a*] pyridines and their aza and thia analogs when the chichibabin reaction is carried out in dimethyl sulfoxide / N. O. Saldabol, O. E. Lando. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14(2). – 1978. – P. 211 – 215;
89. Pyl T. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, II. Nitrierung der 6-Phenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazole / T. Pyl, K. H. Wuensch, H. Beyer. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1962. – C. – 657;
90. Paolini, J. P. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives / J. P. Paolini, L. J. Lendvay. // *Journal of medicinal chemistry*, 12(6). – 1969. – C. 1031-1034;
91. Straley, J. M., & Fisher, J. G. U.S. Patent No. 3,573,289. – 1971. – Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
92. Bigg D. C. H. Studies on the chemistry of 2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo [2,1-*b*]thiazole. I. The reaction of N-Alkyl derivatives with nucleophiles. / D. C. H. Bigg, A. W. Faull, S. R. Purvis. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 14(4). – 1977. – P. 603 – 606.
93. Pyl, T. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, I. Zur Kenntnis der Imidazo[2,1-*b*]thiazole / T. Pyl, R. Giebelmann, H. Beyer. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 643(1). – 1961 – C. 145, 643;
94. Andreani, A. Synthesis of 6-substituted formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles / A. Andreani. // *Bolletino Chimico Farmaceutico*, 118(11). – 1979. – P. 118, 694;
95. N. Saldabol, L. L. Zeligman, and L. A. Ritevskaya, *Khim. GeterotsikL Soedin.* 1975, 1208; *Chem. Abstr.*, 84, 30960q; Engl. tiansl. in *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1975, 1051;

96. T. E. Hoover, S. Färber, and W. J. Becker, German Patent 2,008,494 (1980);
Chem. Abstr., 95, 25057y;
97. Pyl T. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, I.
Zur Kenntnis der Imidazo [2.1-b] thiazole. / T. Pyl, R. Giebelmann, H.
Beyer. // Justus Liebigs Annalen der Chemie, 643(1). – 1961. – P. 145 –
153;
98. J. F. Dawson and E. Teal, British Patent, 1,401,968 (1971); *Chem. Abstr.*,
84,19161j;
99. Yarden Y. Untangling the erbB signaling network / Y. Yarden, Sliwkowski
M. X. // *Nature Rev . 2.* – 2001. – P. 127 – 137;
100. Klapper L. N. Biochemical and clinical implications of the erbB/HER
signaling network of growth factor receptors / L. N. Klapper, M. H
Kirschbaum, M. Sela, Y. Yarden. // *Adv Cancer Res.* 77. – 2000 – P. 25 – 79;
101. Baselga J. ZD1839 («Iressa») as an anticancer agent / J. Baselga, Averbuch
S. G. // *Drugs.* 60 (Suppl. 1). – 2000. – P. 33 – 40;
102. de Bono J. S. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer / J.
S. de Bono, E. K. Rowinsky // *Trends Mol Med.* 8 (4). – 2002. – P. S 19 – S
26.
103. Tiseo M. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new prospective in
the treatment of lung cancer / M. Tiseo, M. Loprevite, A. Ardizzoni. // *Curr
Med Chem Anticancer Agents.* 4 (2). – 2004. – P. 139 – 148;
104. Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors / *Br
J Cancer.* 90 (12). – 2004. – P. 2250 – 2255;
105. Downward J. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v –
erbB oncogene protein sequences / J. Downward [and ect]. // *Nature.* 307. –
1984. – P. 521 – 527;
106. Semba K. A v – erbB – related protooncogene, c – erbB – 2, is distinct from
the c – erbB – 1/epidermal growth factor – receptor gene and is amplified in a
human salivary gland adenocarcinoma. / K. Semba, N. Kamata, K.

- Toyoshima, T. Yamamoto. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 82. – 1985. – P. 6497 – 6501;
107. Sainsbury J. Epidermal – growth – factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer. / J. Sainsbury [and ect]. // *Lancet*. – 1987. – P. 1398 – 1402;
108. Alroy I. The erbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand – receptor interactions. / I. Alroy, Y. Yarden. // *FEBS Lett*. 410. – 1997 – P. 83 – 86;
109. Riese D. J. Specificity within the EGF family/ErbB receptor family signaling network. / D. J. Riese, D. F. Stern. // *BioEssays*. 20 (1). – 1998 – P. 41 – 48;
110. Moghal N. Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF – receptor. / N. Moghal, P. W. Sternberg. // *Curr Opin Cell Biol*. 11 (2). – 1999. – P. 190 – 196;
111. Fry D. W. A. Specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. / *Science*. 265 (5175). – 1994. – P. 1093 – 1095;
112. Lipinski C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J Feeney. // *Adv Drug Delivery Rev*. 23 (1 – 3). – 1997. – P. 3 – 25;
113. Hopkins A. L. Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. / A. L. Hopkins, C. R Groom, A. Alex. // *Drug Discov Today*. 9 (10). – 2004. – P. 430 – 431;
114. Brignola P. S. Comparison of the biochemical and kinetic properties of the type 1 receptor tyrosine kinase intracellular domains: demonstration of differential sensitivity to kinase inhibitors. / *J Biol Chem*. 277 (2). – 2002. – P. 1576 – 1585;
115. Cockerill G. S. Indazolylamino quinazolines and pyridopyrimidines as inhibitors of the EGFR and c – erbB – 2. / *Bioorg Med Chem Lett*. 11 (11). – 2001. – P. 1401 – 1405;

116. Shaffer J. E. Use of «N – in – one» dosing to create an in vivo pharmacokinetics database for use in developing structure – pharmacokinetic relationships. / J. E. Shaffer [and ect]. // J Pharm Sci. 88 (3). – 1999. – P. 313 – 318;
117. Rusnak D. W. The characterization of novel, dual ErbB – 2 / EGFR, tyrosine kinase inhibitors: potential therapy for cancer. / D. W. Rusnak [and ect]. // Cancer Res. 61 (19). – 2001a. – P. 7196 – 7203;
118. Rusnak D. W. The effects of the novel, reversible EGFR / ErbB – 2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor – derived cell lines *in vitro* and *in vivo*. / D. W. Rusnak [and ect]. // Mol Cancer Ther. 1 (2). – 2001b. P. 85 – 94;
119. Stamos J. Structure of the EGF receptor kinase domain alone and in complex with a 4 - anilinoquinazoline inhibitor. / J. Stamos, M. X. Sliwkowski, C. Eigenbrot. // J Biol Chem. 277. – 2002. – P. 46265 – 46272;
120. Lackey K. E. Lessons from the drug discovery of lapatinib, a dual ErbB1 / 2 tyrosine kinase inhibitor. / Curr Topics Med Chem. 6 (5). – 2006. – P. 435 – 460;
121. Pasleau F. Expression of the c – erbB – 2 gene in the BT474 human mammary tumor cell line: measurement of c – erbB – 2 mRNA half – life. / F. Pasleau, M. Grooteclaes, R. Gol – Winkler. / *Oncogene* . 8. – 1993. – P. 849 – 854;
122. Modjtahedi H. EGFR blockade by tyrosine kinase inhibitor or monoclonal antibody inhibits growth, directs terminal differentiation and induces apoptosis in the human squamous cell carcinoma HN5. / H. Modjtahedi, K. Affl eck, C. Stubberfi eld, C. Dean. // Int J Oncol. 13. – 1998. – P. 335 – 342;
123. Harris R. A. New model of erbB – 2 over – expression in human mammary luminal epithelial cells. Int J Cancer. 80 (3). – 1999. – P. 477 – 484;
124. Keith B. R. Anti – tumor activity of GW2016 in the erbB – 2 positive human breast cancer xenograft, BT474. / B. R. Keith [and ect]. // Proceedings

- of the American Association of Cancer Research 92nd Annual Meeting. – 2001.;
125. Fabian M. A. A small molecule – kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. / M. A. Fabian [and ect]. // *Nat Biotechnol.* 23 (3). – 2005. – P. 329 – 336;
126. Lichtner R. B. Signaling - inactive epidermal growth factor receptor / ligand complexes in intact carcinoma cells by quinazoline tyrosine kinase inhibitors. / R. B. Lichtner [and ect]. // *Cancer Res.* 61. – 2001. – P. 5790 – 5795;
127. Wood E. R. Unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (lapatinib): relationship between protein conformation, inhibitor off - rate, and receptor activity in tumor cells. / E. R. Wood [and ect]. // *Cancer Res.* 64 (18). – 2004. – P. 6652 – 6659;
128. Xia W. Anti – tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR / erbB – 2 and downstream Erk1/2 and AKT pathways. / W. Xia [and ect]. // *Oncogene.* 21 (41). – 2002. – P. 6255 – 6263;
129. Mullin R. J. Discovery and profile of GW572016, a dual reversible EGFR/ ErbB – 2 tyrosine kinase inhibitor. / Abstracts of Papers, 226th ACS National Meeting, New York. – 2003.;
130. Bence A. K. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR – ErbB – 2 inhibitor, in healthy subjects. / A. K. Bence [and ect]. // *Invest New Drugs.* 23 (1). – 2005. – P. 39 – 49;
131. Spector N. L. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB – 2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. / N. L. Spector [and ect]. // *J Clin Oncol.* 23 (11). – 2005. – P. 2502 – 2512;
132. Karaman M. W. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. / M. W. Karaman [and ect]. // *Nat Biotechnol.* 26 (1). – 2008. – P. 127 – 132;
133. A. Furlan, F. Colombo, A. Kover et al. Identification of new amino acid amides containing the imidazo[2,1-*b*]benzothiazole-2-ylphenyl moiety as

- inhibitors of tumorigenesis by oncogenic met signaling // European Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 47. P. 239-254;
134. Тернин В.И. Практикум по органической химии / В.И. Тернин и др.; под ред. академика РАН Н.С. Зефирова. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 568 с.: ил.
135. R.V. Mohan, G.T. Reddy, N.C.G. Reddy. Substrate directed regioselective monobromination of aralkyl ketones using *N*-bromosuccinimide catalysed by active aluminium oxide: α -Bromination versus ring bromination // ISRN Organic Chemistry. 2014. Vol. 2014. P.1–11.
136. A. Arcoria // Annali di Chimica. 1967. Vol. 57, № 11. P. 1228–1250.
137. W. D. Langley. *p*-Bromophenacyl bromide // Organic Syntheses. 1941. Coll. Vol. 1. P.127.