

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

(институт, факультет)

Химия, химические процессы и технологии

(кафедра)

18.04.01 «Химическая технология»

(код и наименование направления подготовки)

**«Химия и технология продуктов основного органического и
нефтехимического синтеза»**

(направленность (профиль))

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: **Синтез селективного ингибитора протеинкиназы ES013 и
разработка принципиальной технологической схемы**

Студент (ка)

Е.В. Сухоносова

(И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

Научный
руководитель

д.х.н., проф., Г.И. Остапенко

(И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

Руководитель магистерской программы

д.х.н., проф., Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

«_____»

20_____г.

Допустить к защите

заведующий кафедрой «Химия, химические процессы и технологии»,

д.х.н., проф., Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

_____ (личная подпись)

«_____»

20_____г.

Тольятти 2017

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	6
1.1. Перспективы использования производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола в медицине	6
1.2. Способы получения производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола.....	11
1.3. Химические свойства имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазолов	27
1.4. Особенности технологии производства действующих компонентов лекарственных препаратов.....	37
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	43
2.1. Разработка синтетического подхода к получению ингибитора ES013 .	43
2.2. Биологические испытания ингибитора ES013	60
2.3. Материальный баланс производства	62
2.4. Разработка принципиальной технологической схемы производства ингибитора ES013	73
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	76
3.1. Реагенты, вспомогательные материалы и оборудование	76
3.2. Подготовка растворителей	77
3.3. Синтез исходных и целевых соединений.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	92
ПРИЛОЖЕНИЕ	111

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

В настоящей работе используются следующие сокращения:

Ph	Фенил
Et	Этил
Pr	Пропил
i-Pr	<i>Изо</i> -пропил
ДМФА	Диметиформамид
ТГФ	Тетрагидрофуран
1,2-ДХЭ	1,2-Дихлорэтан
ДМСО	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
IC ₅₀	Концентрация 50% ингибирования
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
НМВС	Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
НМQC	Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
PCA	Рентгеноструктурный анализ

ВВЕДЕНИЕ

Цель работы: разработка метода синтеза и принципиальной технологической схемы производства низкомолекулярного ингибитора EGFR-киназы на основе гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

Во-первых, посредствам компьютерного моделирования оптимизировать структуру гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола с учетом наибольшей вероятности проявления ингибирующих свойств.

Во-вторых, разработать синтетический подход к получению производных имидазо[2,1-*b*]тиазола заданной структуры.

В-третьих, осуществить доказательство структуры синтезированного производного имидазо[2,1-*b*]тиазола.

В-четвертых, исследовать ингибирующие свойства производного имидазо[2,1-*b*]тиазола.

В-пятых, разработать принципиальную технологическую схему производства низкомолекулярного ингибитора EGFR-киназы ES013.

Развитие медицинской химии неразрывно связано с поиском и разработкой новых, более действенных и безопасных препаратов. При растущей необходимости ускорения темпов разработки новых лекарств, путь от химического соединения до лекарственного средства является довольно долгим. Однако сократить финансовые затраты и время поиска соединений, обладающих требуемыми свойствами, позволяет компьютерное моделирование. Представленная магистерская работа посвящена разработке нового селективного низкомолекулярного ингибитора протеинкиназы на основе имидазо[2,1-*b*]тиазола с применением современных методов компьютерного моделирования.

Протеинкиназы относятся к довольно большой группе регуляторных белков, отвечающих за многие процессы в клетке, в том числе и за патологические процессы онкогенеза. Данные исследования направлены на

создание веществ с заранее заданными биологическими свойствами. Решение поставленной задачи складывается из следующих логических этапов: молекулярное моделирование – синтез – доказательство структуры – биологические испытания – разработка принципиальной технологической схемы.

Гетеросистема имидазо[2,1-*b*]тиазола была использована в качестве основы низкомолекулярного ингибитора, поскольку ее производные являются составной частью некоторых весьма значимых биологически активных молекул и лекарственных веществ. Например, 6-фенилимидазотиазол входит в состав коммерчески доступных препаратов Тетрамизола и Левамизола, обладающих иммуномодулирующим, а также противоглистным действием. В последние годы интерес к данной гетеросистеме продолжает увеличиваться, в пользу чего свидетельствует растущее количество публикаций, описывающих синтез новых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола и результаты исследований их фармакологической активности. Среди всего разнообразия видов биологической активности данного класса соединений особенно отметим противораковую, антиокислительную, антиаллергическую, противомикробную активности и ряд других свойств. С другой стороны, используемые в настоящее время ингибиторы протеинкиназ, имеют в качестве базовой части в большинстве случаев гетеросистемы пиrimидина и хиназолина, в связи с этим разработка ингибитора на основе гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола является новым и актуальным направлением.

Резюмируя вышесказанное можно сделать вывод, что тема работы является актуальной, а полученные в процессе ее развития соединения – перспективными, как вещества с заданными биологическими свойствами.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Перспективы использования производных имидазо[2,1-*b*]тиазола в медицине

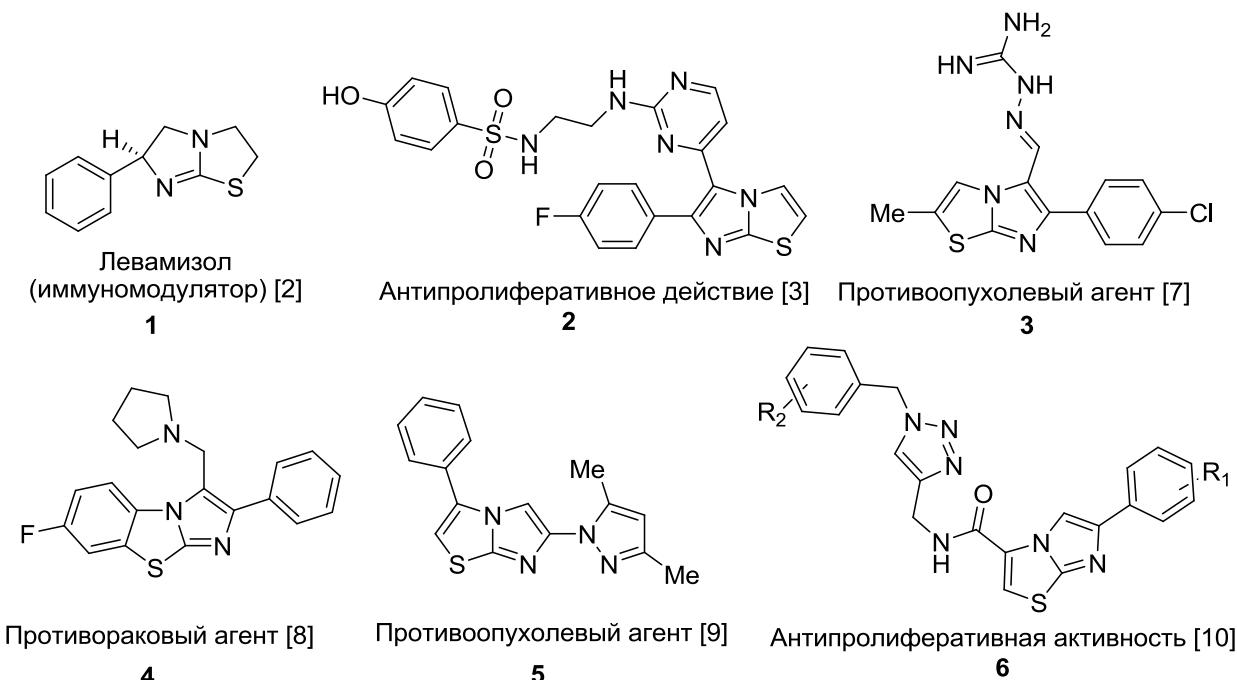
*Фармакологическая активность производных имидазо[2,1-*b*]тиазола*

Производные имидазо[2,1-*b*]тиазола являются составной частью некоторых весьма значимых биологически активных молекул и лекарственных веществ. Например, 6-фенилимидазотиазол входит в состав коммерчески доступных препаратов Тетрамизола и Левамизола 1, обладающих иммуномодулирующими, а также противоглистными свойствами. [1, 2]

В последние годы интерес к данной гетеросистеме продолжает увеличиваться, в пользу чего свидетельствует растущее количество публикаций, описывающих синтез новых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола и результаты исследований их фармакологической активности (схема 1). Так, например, показано, что аналоги имидазо[2,1-*b*]тиазола 2 обладают потенциальной антипролиферативной активностью в отношении различных клеточных линий рака человека. Некоторые пиримидинил замещенные производные были зарегистрированы, как ингибиторы RAF киназы [3, 4]. В ряде работ описываются противораковые свойства производных имидазо[2,1-*b*]тиазола [5-10]. Например, показано, что наличие фенильного кольца в 6 положении производного 3 имеет большое влияние на цитотоксическую и противоопухолевую активность, которая отсутствовала в случае 6-хлорпроизводных. Следующая группа производных показывает цитотоксическую активность с IC_{50} в диапазоне значений от 2.8 до 8.0 мкМ для клеточных линий НерG2, MCF-7 и HeLa, а производное 4 является лидером в данной серии и может рассматриваться в качестве противоракового средства. В результате исследований, проводимых Национальным институтом рака (США), было обнаружено, что производное

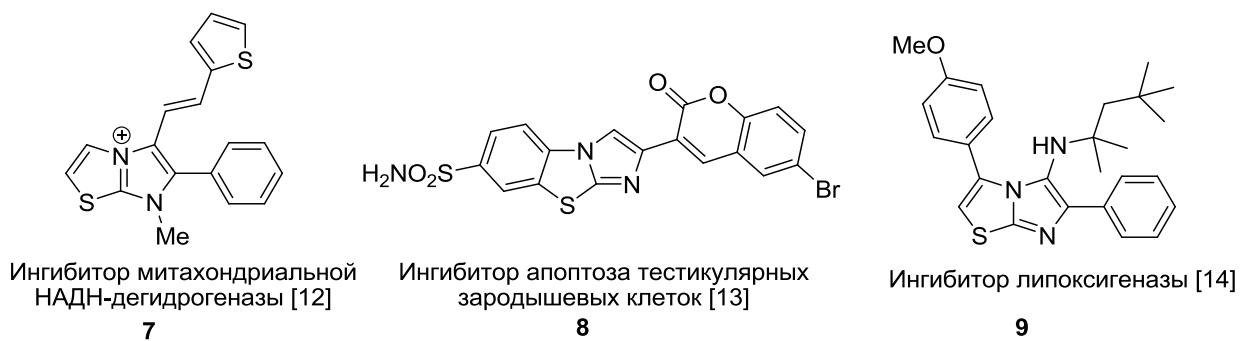
5 демонстрирует повышенную активность к клеточным линиям рака ЦНС SNB-75 и почек UO-31. В одной из последних работ, опубликованной в 2017 г [10], проведено крупное исследование антиплиферативного действия гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащей триазольный заместитель 6. Наиболее перспективными соединениями в данной серии оказались производные, содержащие –OH и –OMe заместители (R₁, R₂).

Схема 1



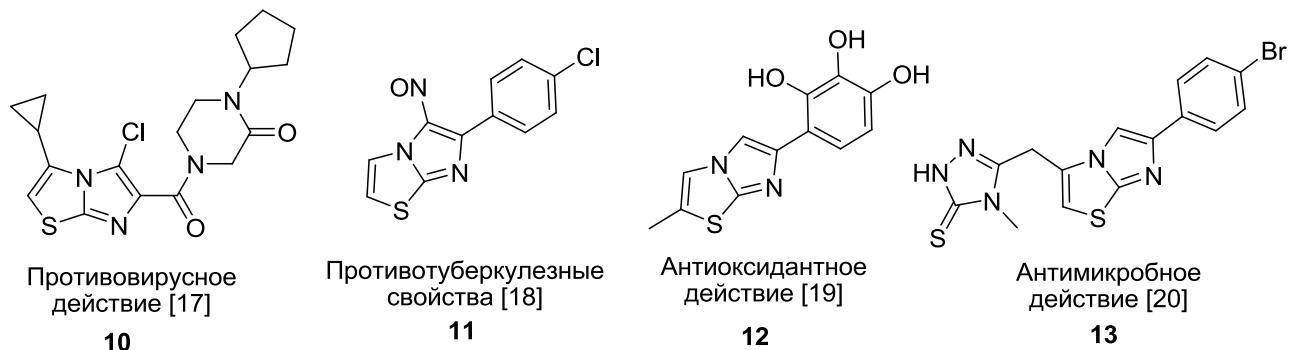
В работах [3,4, 11-16] показано, что производные имидазо[2,1-*b*]тиазола способны ингибировать ряд ферментов, например, митохондриальную НАДН-дегидрогеназу, липоксигеназу 15, фосфодиэстеразу 10A, p38-киназу и др. (схема 2). Бензоимидазотиазол 8, содержащий сульфонамидную группу, демонстрирует многообещающую анти-апоптотическую активность.

Схема 2



Помимо противораковых свойств, производные данной гетеросистемы проявляют и другие виды фармакологической активности: производное **10** обладает противовирусным [17], **11** – противотуберкулезным [18], **12** – антиоксидантным [19], **13** – антимикробным [20] действием (схема 3).

Схема 3



*Производные имидазо[2,1-*b*]тиазола – новые ингибиторы EGFR-протеинкиназы*

Согласно данным Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина в России в ряду онкологических заболеваний рак легкого занимает первое место среди мужчин и девятое среди женщин. В США это заболевание занимает второе место среди онкологических заболеваний. Примерно 85% всех видов рака легкого составляет немелкоклеточный рак легкого, при этом до 15% белого населения и 40% азиатов с данной разновидностью рака имеют мутации EGFR-киназы [21].

Несколько слов о том, что же представляют собой ингибиторы EGFR-киназы и почему именно этот тип мишени был выбран в настоящем исследовании. Одной из групп противоопухолевых средств являются ингибиторы протеинкиназ. Протеинкиназы – тип ферментов, которые модифицируют белки путем фосфорилирования остатков аминокислот и регулируют процессы деления, роста и гибели клеток (апоптоза). С нарушением функций данного вида ферментов связано возникновение

некоторых видов рака. Таким образом, использование веществ, ингибирующих действие протеинкиназ, лежит в основе лечения опухолей.

Одной из разновидностей протеинкиназ является EGFR-киназа – рецепторы эпидермального фактора роста. Мутации, затрагивающие EGFR, зачастую приводят к раковым перерождениям клетки. В 80-х гг. было обнаружено два онкогена – erbB1 (EGFR) и erbB2 [22], в этот же период времени было показано, что данные онкогены представляют собой достаточно привлекательные мишени для направленного действия лекарственных средств [23].

Однако в клетках человека находится и участвует в биологических процессах более пятиста разнообразных киназ. Данный факт представляет собой основную проблему для разработки селективных ингибиторов.

Известны высокоактивные ингибиторы EGFR-протеинкиназы, которые в настоящее время входят в состав лекарственных препаратов противораковой терапии (рисунок 1) [24-26]. Представленные соединения имеют общий структурный фрагмент – кольцо хиназолина.

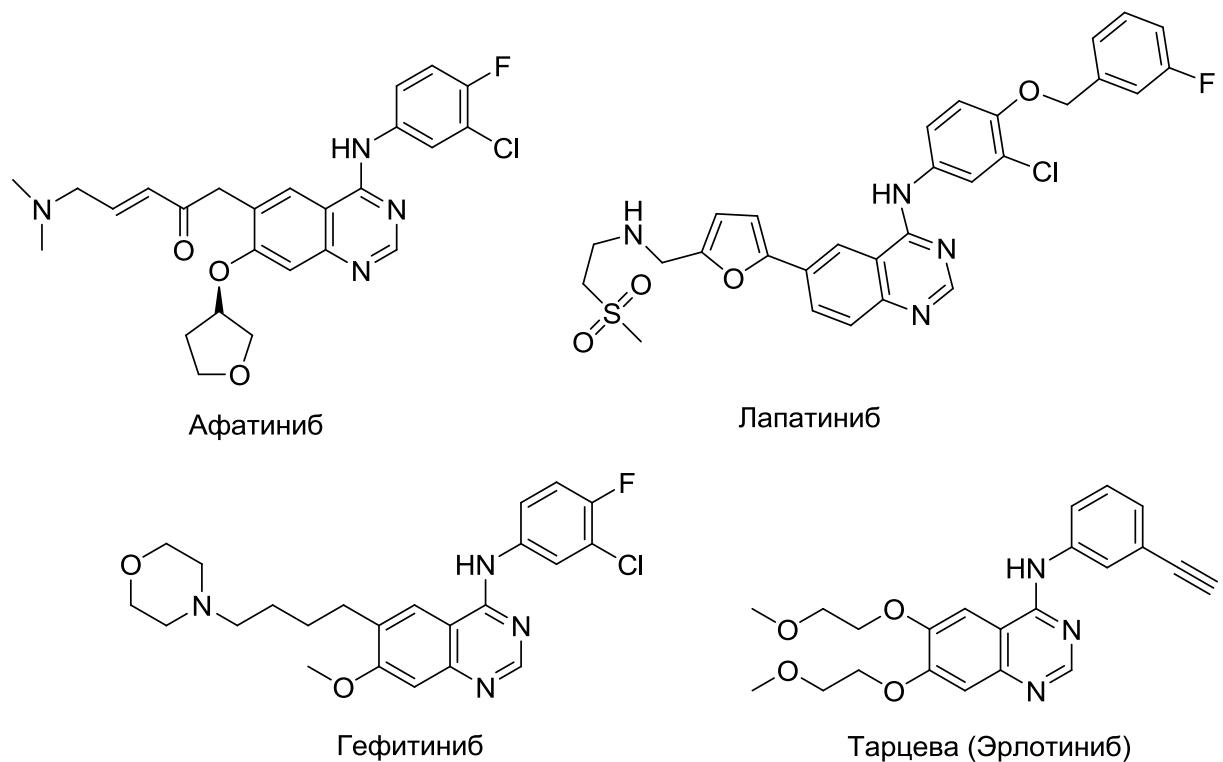


Рисунок 1 – Ингибиторы EGFR-протеинкиназы на основе хиназолина

В противораковой терапии используются также ингибиторы на основе пиrimидина, индола (Сунитиниб), бензимидазола (Акситиниб) и др., но это скорее единичные примеры. Таким образом, разработка нового низкомолекулярного селективного ингибитора протеинкиназы на основе имидазо[2,1-*b*]тиазола является новым и перспективным направлением.

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

В связи с широким спектром биологической активности замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазола имеется большое количество работ, посвящённых синтезу и исследованию их свойств. Среди всего многообразия стоит отметить несколько крупных обзоров [27-29], обобщающих синтетические методы получения данной гетеросистемы. Рассмотрим существующие подходы к построению имидазо[2,1-*b*]тиазольного кольца, используя метод ретросинтетического анализа (рисунок 2).

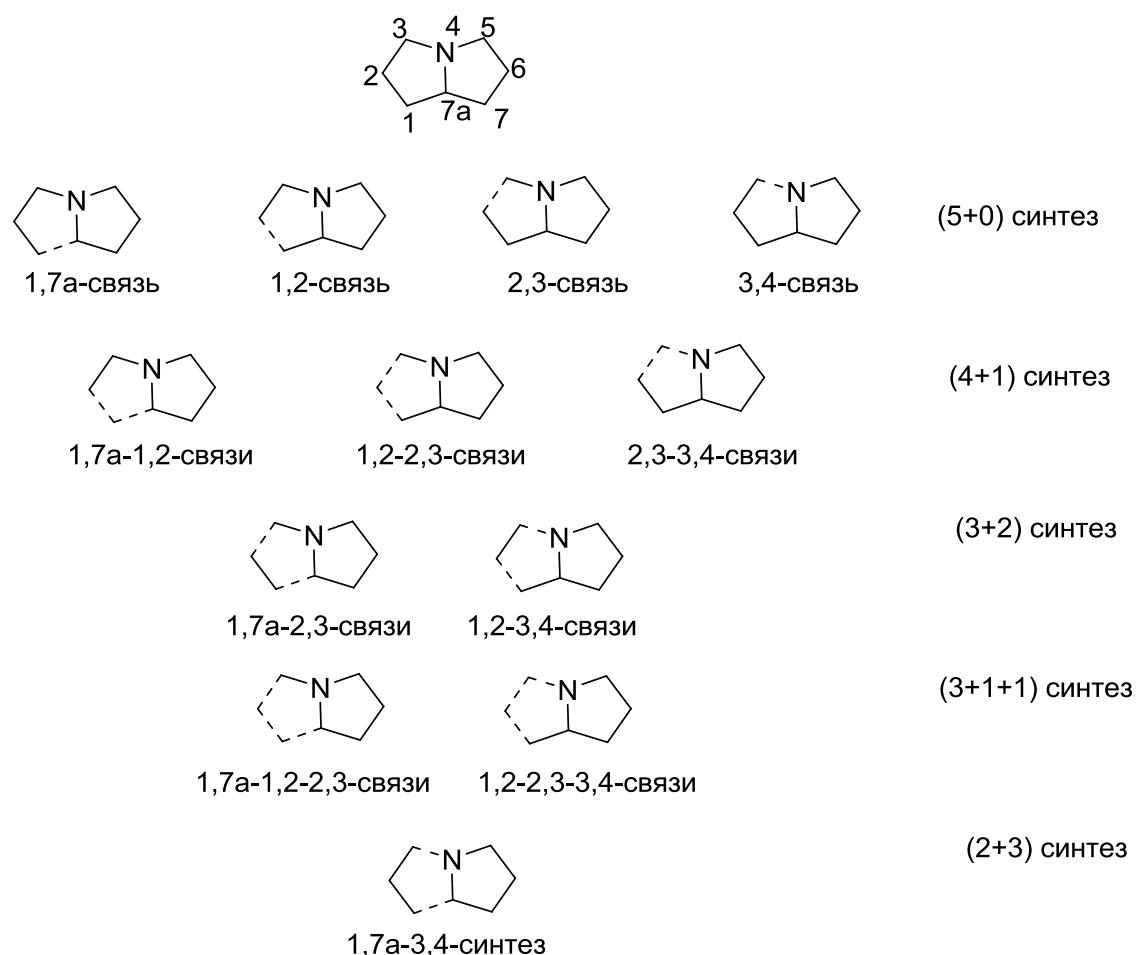


Рисунок 2. Ретросинтетическое рассмотрение молекулы имидазо[2,1-*b*]тиазола

Таким образом, можно выделить несколько основных методов синтеза:

1. Синтез (5+0) – внутримолекулярная циклизация соответствующего дифункционального производного имидазола или тиазола (создание 1-7a, 1-2, 2-3, 3-4 связей);

2. Синтез (4+1) – двухкомпонентная циклизация реагента, содержащего N, и соответствующего дифункционального производного тиазола (создание 1-7а и 1-2, 1-2 и 2-3, 2-3 и 3-4 связей);

3. Синтез (3+2) – двухкомпонентная циклизация реагента, содержащего N или S, и соответствующего дифункционального производного имидазола или тиазола (создание 1-7а и 2-3, 1-2 и 3-4 связей);

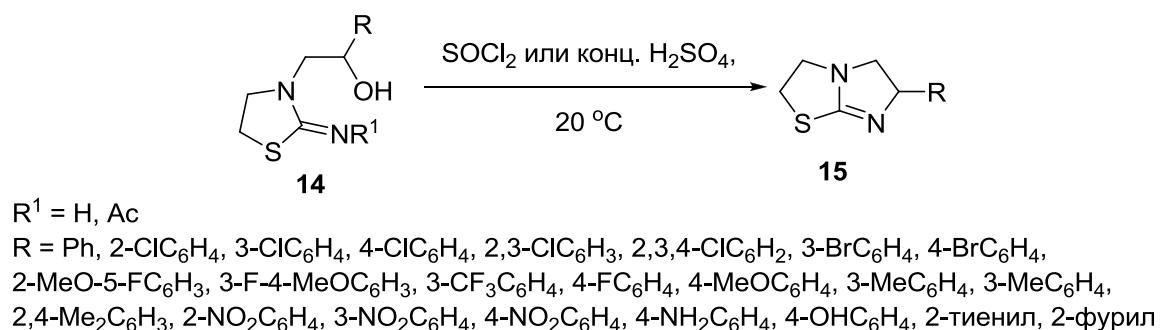
4. Синтез (3+1+1) – трёхкомпонентная циклизация двух реагентов, содержащих N или S, и соответствующего дифункционального производного имидазола или тиазола (создание 1-7а и 1-2 и 2-3, 1-2 и 2-3 и 3-4 связей);

5. Синтез (2+3) – двухкомпонентная циклизация реагента, содержащего N, и соответствующего бифункционального производного имидазола (создание 1-7а и 3-4 связей).

Синтез (5+0)

В работе [1] представлен один из первых примеров построения имидазо[2,1-*b*]тиазольного ядра посредствам внутримолекулярной циклизации *N*-(2-гидроксиалкил)-2-иминотиазолидинов **14** под действием водоотнимающего агента (схема 4).

Схема 4



При этом исходные тиазолидины могут быть легко получены путем кватернизации 2-аминотиазола под действием α -галогенкетона с последующим восстановлением NaBH_4 .

Вместо компонента **14** может быть использовано производное уксусной кислоты **16** (схема 5) [30], а также 2-хлорацетильное производное **18** (схема 6) [31]. Последнее циклизуется под действием пиридина и *N,N*-4-диметиламинопиридинина.

Схема 5

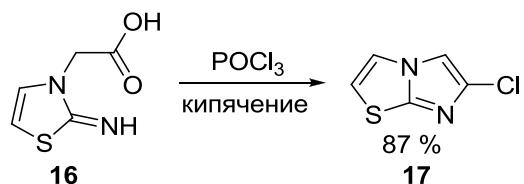
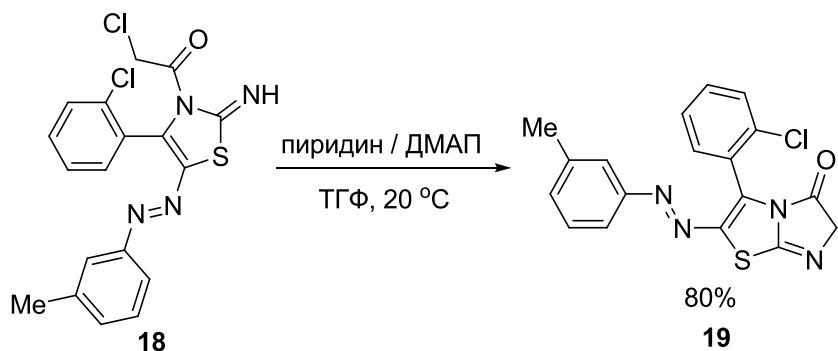
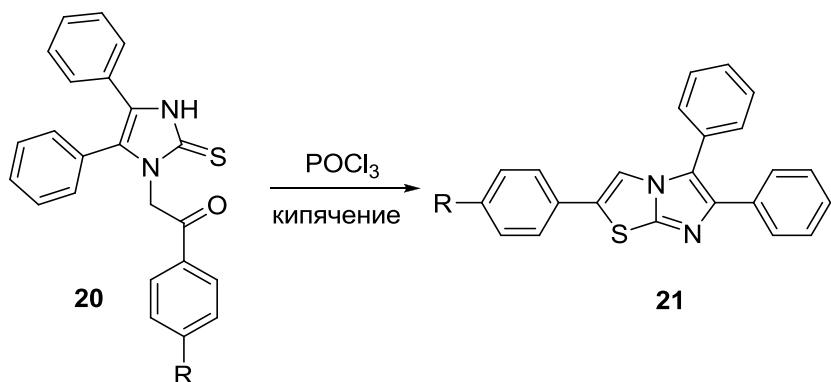


Схема 6



Использование 1,4,5-тризамещенных имидазол-2-тионов **20** приводит к образованию соответствующих 2,5,6-тризамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **21** [32] (схема 7).

Схема 7

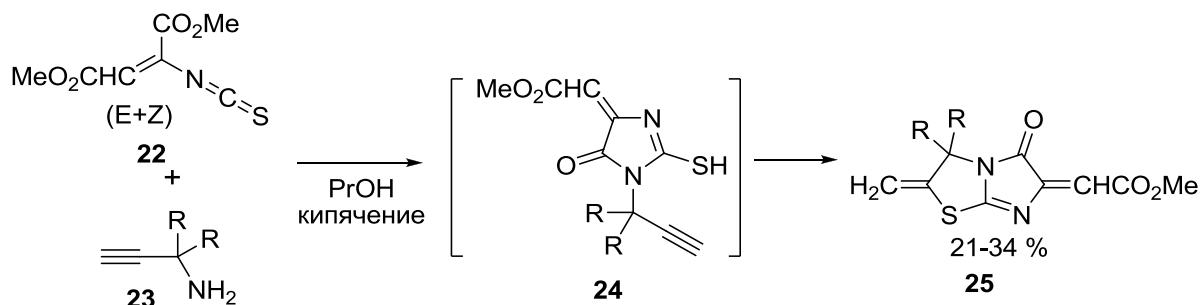


$\text{R} = \text{H, Ph, Me, MeO, Cl, Br}$

Оригинальная модификация данного подхода заключается в использовании изотиоцианата **22** и пропаргиламина **23** (схема 8),

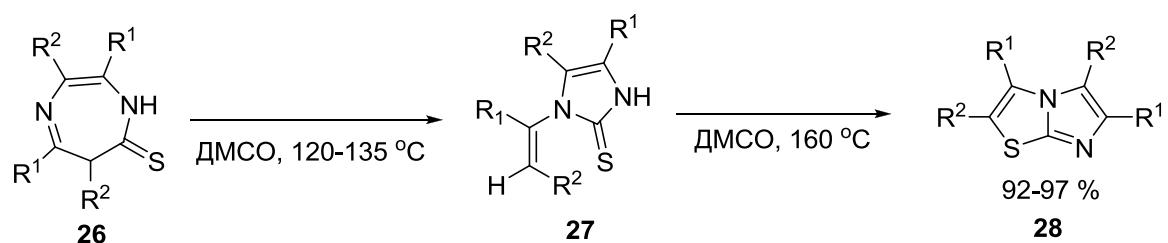
взаимодействие которых происходит через образование *N*-пропаргил-2-тиоимидазола **24** [33].

Схема 8



В работе [34] имидазол-2-тионы **26** образуются в ходе рециклизации 1*H*-1,4-диазепенин-7(6*H*)-тионов **25**, которые при 160 °C подвергаются циклизации в 2,3,5,6-тетразамещенные имидазо[2,1-*b*]тиазолы **28** (схема 9).

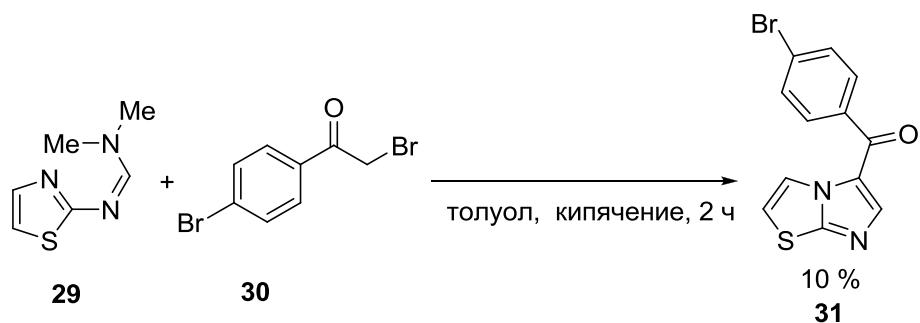
Схема 9



$R^1 = Ph, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, R^2 = Me, Et, Pr$

Взаимодействие α -галогенкетонов **30** с *N,N*-диметилформимидаамидаами **29** (схема 10) приводит к образованию бензоилированных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **31**, при этом исходные тиазолы могут включать самые разнообразные замести, что показано в работах [35-39].

Схема 10



Следует отметить реакции внутримолекулярной циклизации *S*-хлорацетильных производных 4,5-дигидроимидазола **32** [40] (схема 11) или соответствующих имидазолилтиоуксусных кислот **34** [41-43] (схема 12), протекающих под действием разных реагентов.

Схема 11

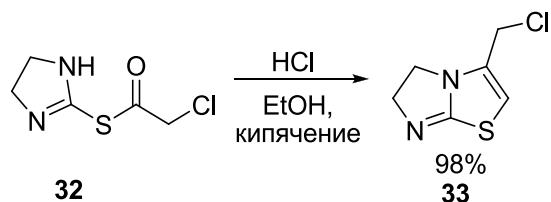
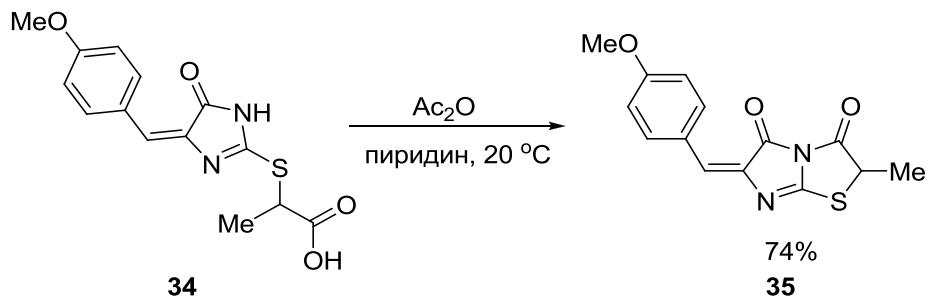


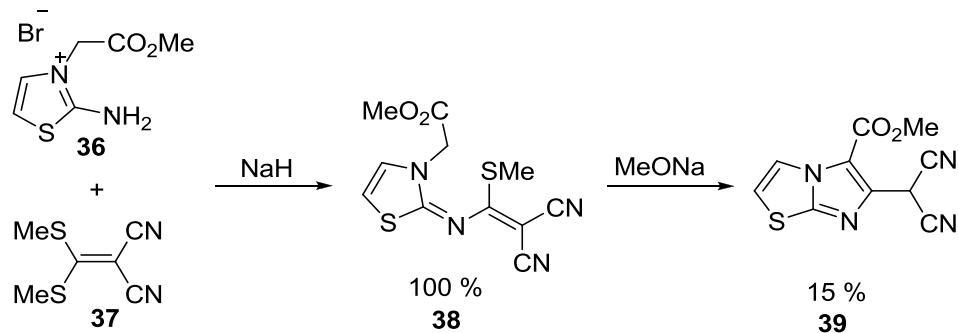
Схема 12



Синтез (4+1)

Данная группа реакций является менее многочисленной. Примером (4+1) циклизации является реакция производного малононитрила **37** с 2-аминотиазолом **36** (схема 13), протекающая с первоначальным образованием азадиена **38**, который под действием метилата натрия циклизуется в имидазо[2,1-*b*]тиазол **39** [44].

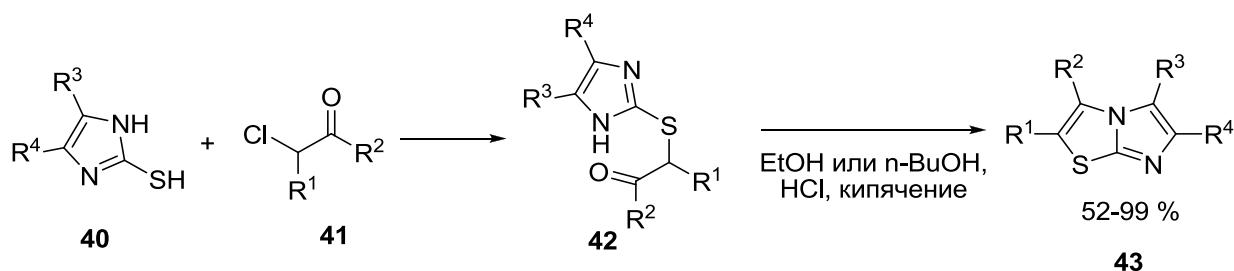
Схема 13



Синтез (3+2)

Метод двухкомпонентной циклизации (3+2) является самым распространенным способом получения гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола. Источниками NCS и NCN фрагментов являются производные 2-аминотиазола, а также 2-меркаптоимидазола, которые подвергаются действию самых разнообразных α -галогенкарбонильных соединений: α -галогенкетонов, α -галогенкарбоновых кислот и др. [5, 6, 11, 18, 20, 45-116]. Примеры реакций приведены на схемах 14 – 16.

Схема 14 [45]



$R^1 = H, Ph, MeCO; R^2 = Ph, p\text{-BrC}_6H_4, Me, p\text{-NO}_2C_6H_4;$
 $R^3 = H, Ph; R^4 = H, Ph, p\text{-NO}_2C_6H_4$

Схема 15 [46]

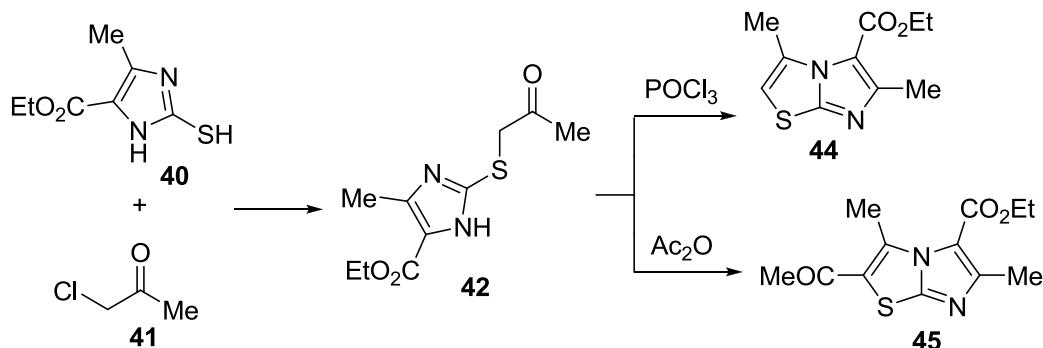
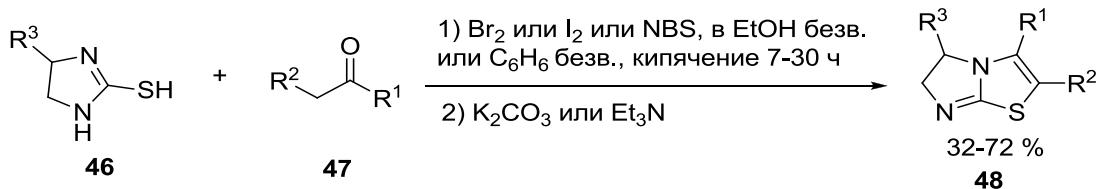
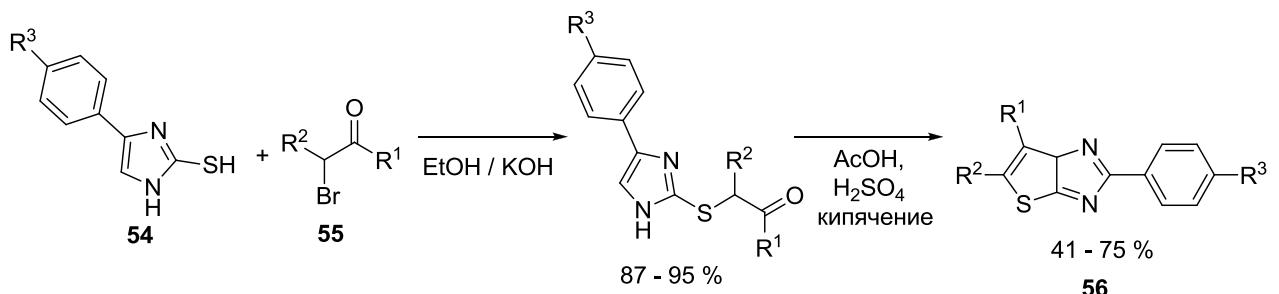
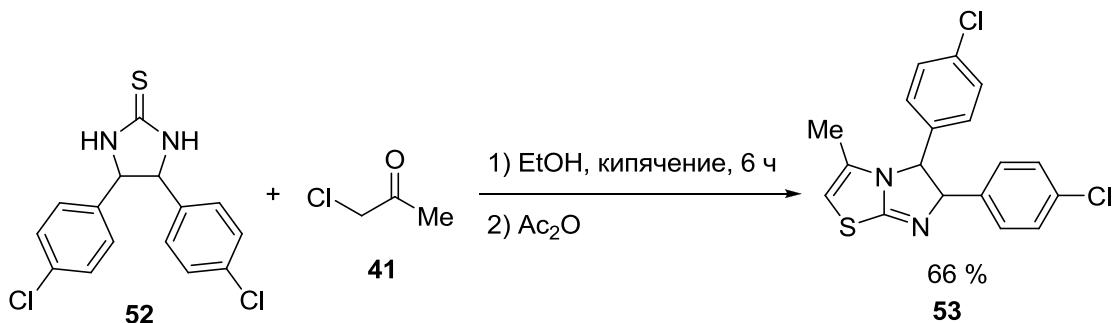
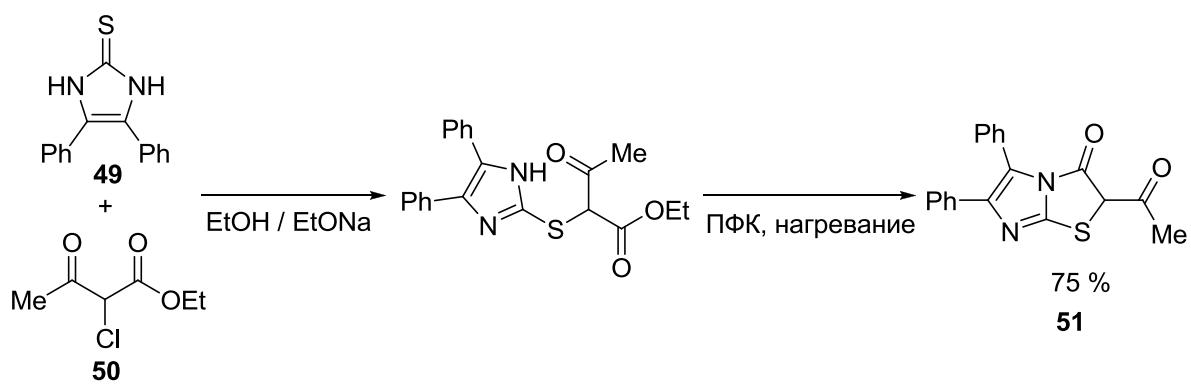


Схема 16 [47–54]



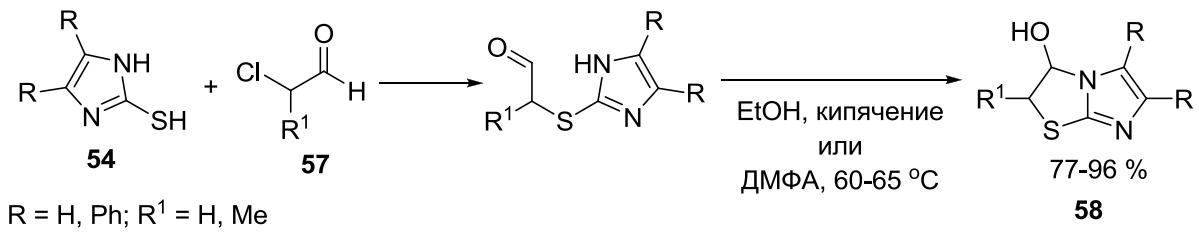
R^1 = Me, Ph, *p*-BrC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-NH₂C₆H₄, *p*-PhC₆H₄, *p*-MeC₆H₄, *p*-OHC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄
 R^2 = H, Ph, Me
 R^3 = H, Me



$R^3 = H, Cl, Br; R^1 = Ph, Me, 4-NO_2C_6H_4, 4-MeC_6H_4; R^2 = H; R^1 - R^2 = (CH_2)_4, CH_2CH(t-Bu)(CH_2)_2, CH_2CHMe(CH_2)_2$

Замена α -галогенкетона на производные α -галогенальдегида **57** приводит к 3-гидрокси-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолам **58** (схема 17) [55, 56].

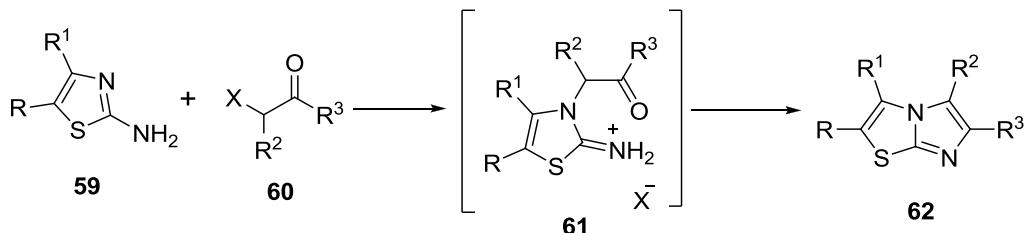
Схема 17



В литературе [57] описан пример реализации данного метода в условиях твердофазного синтеза.

Самый разнообразный спектр производных имидазо[2,1-*b*]тиазола позволяет получить метод, описанный в работах [6, 58-79]. Он основан на конденсации замещенных 2-аминотиазолов **59** с α -хлор- или α -бромкетонами **60** (схема 18).

Схема 18



$R = H, Me, ClO_2Me, Ph$

$R^1 = H, Me, Et, CH_2CO_2Et, Cl, CO_2Me, Ph$

$R^2 = H, Me$

$R^3 = Me, Ph, 5$ -нитро-2-фурил, 2-фурил, 2-тиенил, 2-бензофурил, 3-Ме-2-бензофурил, *p*-ClC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *p*-MeC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄ и другие.

$X = Cl, Br$

Данный подход в модифицированном виде использовался нами, поэтому рассмотрим его более подробно. Первой стадией реакции является кватернизация 2-аминотиазола, при этом образующаяся фенацилиевая соль **61** может быть как выделена, так и подвергнута дальнейшей циклизации без выделения из реакционной смеси. Стадия циклизации проводится с применением разнообразных растворителей и реагентов: водной HCl [11] (схема 19), EtOH/HCl [80-84], AcOH [85, 86], изопропилового спирта [87] и AcCN [88] (схема 20).

Схема 19

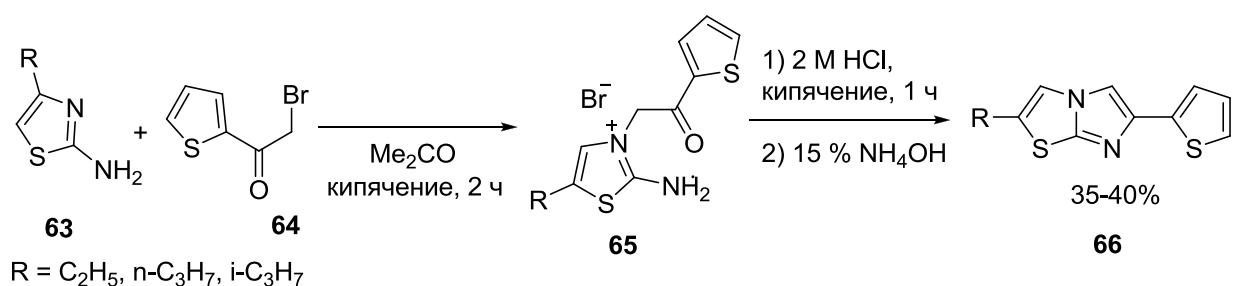
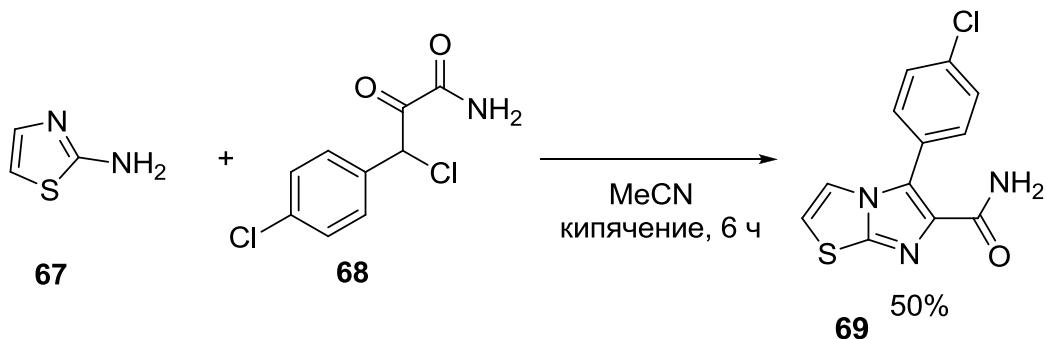


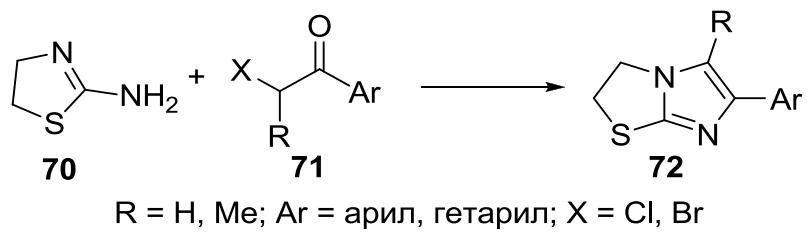
Схема 20



Наибольший выход производных имидазо[2,1-*b*]тиазола наблюдается для незамещенного 2-аминотиазола **67** [89–92] и 4(5)-алкизамещенных [93–95]. Резкое понижение выхода происходит при введение арильного заместителя в четвертое положение тиазол-2-амина, что обусловлено снижением основности эндоциклического атома азота, в то время как характер заместителя в α -галогенкарбонильном соединении не влияет заметно на выход продукта.

В данную реакцию вступают и 4,5-дигидровпроизводные **70** [62, 70, 96, 97] (схема 21).

Схема 21



Примеры синтезов, которые осуществляются без выделения фенацилиевых солей, описаны в работах [84, 89–95] (схемы 22 и 23).

Схема 22

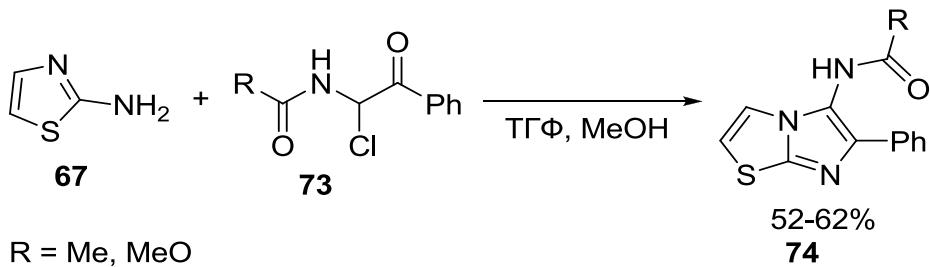
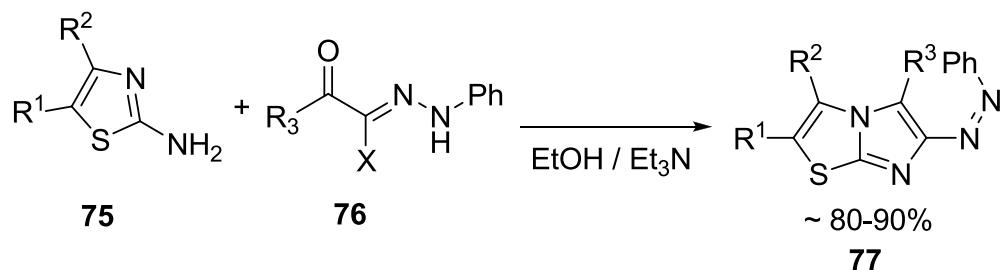


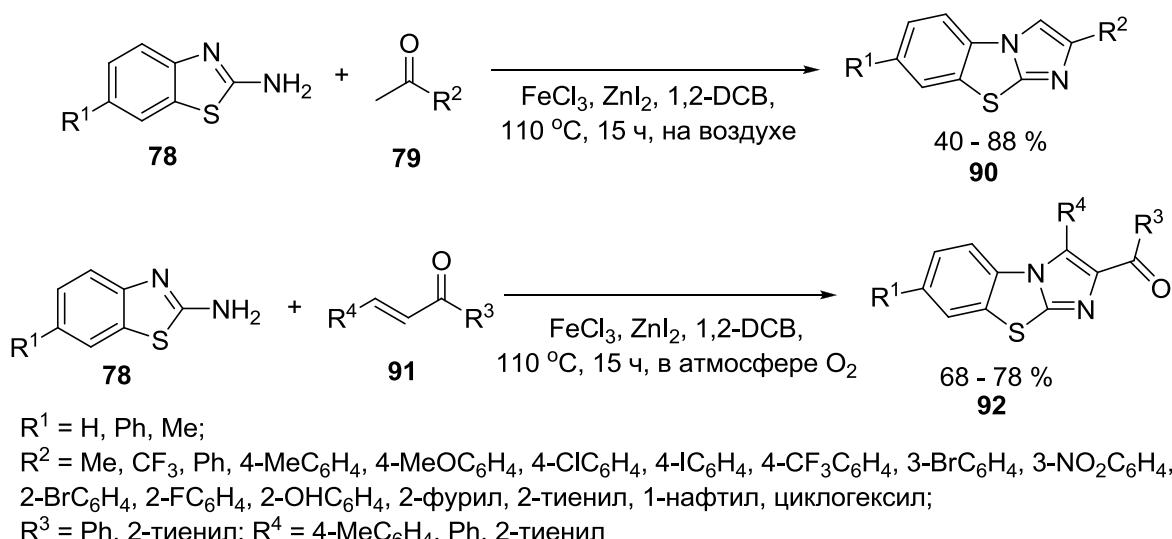
Схема 23



$R^1, R^2 = H, Me, CO_2Et, Ph; R^3 = 2-C_8H_5O, 2-C_4H_3S; X = Br, Cl$
 $R^1 = Ph; R^2 = H; R^3 = 2-Ph-4-Me\text{-тиазол-5-ил}; X = Br$

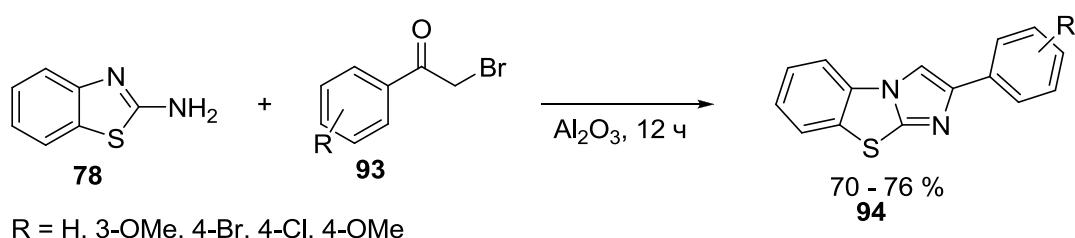
Использование однореакторного метода находит применение для синтеза производных бензо[*d*]имида[2,1-*b*]тиазола **90**, **92**, **94** (схемы 24 и 25) [98, 99].

Схема 24



$R^1 = H, Ph, Me;$
 $R^2 = Me, CF_3, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-IC_6H_4, 4-CF_3C_6H_4, 3-BrC_6H_4, 3-NO_2C_6H_4,$
 $2-BrC_6H_4, 2-FC_6H_4, 2-OHC_6H_4, 2\text{-фурил}, 2\text{-тиенил}, 1\text{-нафтил}, \text{циклогексил};$
 $R^3 = Ph, 2\text{-тиенил}; R^4 = 4-MeC_6H_4, Ph, 2\text{-тиенил}$

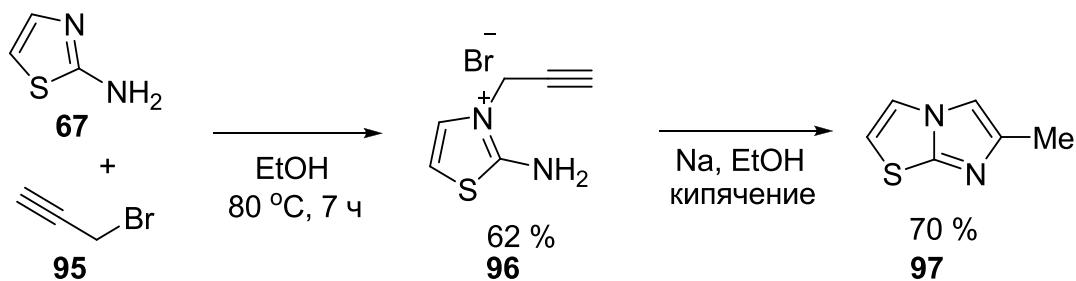
Схема 25



$R = H, 3-OMe, 4-Br, 4-Cl, 4-OMe$

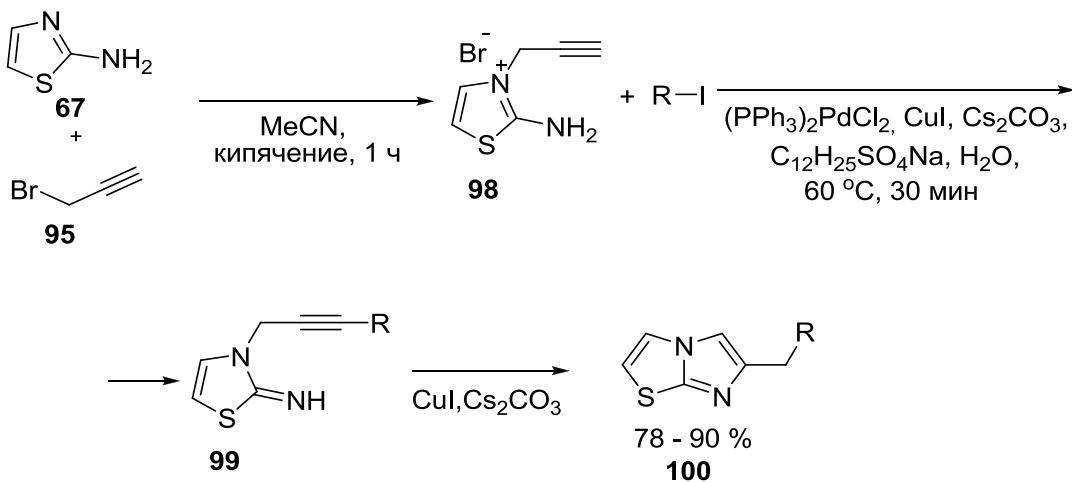
Одна из вариаций данного метода заключается в использовании пропаргилбромида **95** в качестве синтетического эквивалента α -галогенкетона (схема 26) [100–106].

Схема 26



Аналогичная реакция в условиях металлокомплексного катализа [101–103] приводит к повышению выходы продуктов и делает возможным введение бензильных заместителей в шестое положение гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола **100**. Первоначально образующийся продукт кватернизации 2-аминотиазола под действием пропаргилбромида **98** подвергается реакции Соногаширы с последующей внутримолекулярной циклизацией (схема 27).

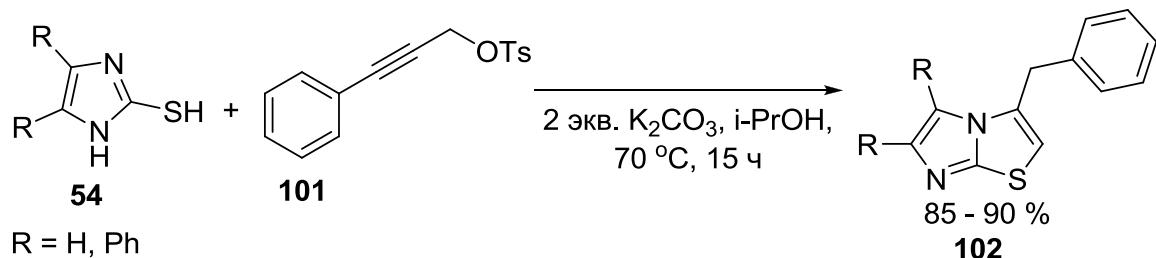
Схема 27



R = 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-Me-4-NO₂C₆H₃, 2-Cl-4-NO₂C₆H₃, 4-Cl-2-NO₂C₆H₃, 4-Cl-3-NO₂C₆H₃

Использование 2-меркаптоимидазола **54** взамен тиазол-2-амина **67** с тозилатом фенилпропаргилового спирта **101** позволяет вводить бензильные заместители в 3 положение имидазо[2,1-*b*]тиазолов **102** (схема 28) [104].

Схема 28



Вместо ацетиленов можно использовать терминальные алкены 104, 108 (схемы 29 и 30) [105, 106].

Схема 29

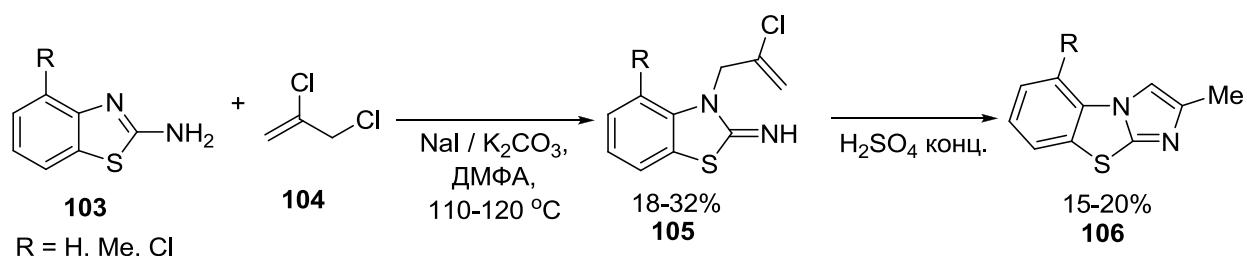
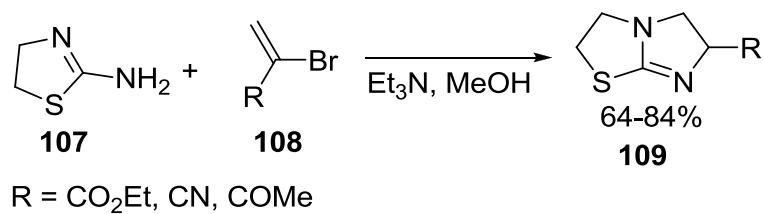


Схема 30



Использование эпоксидов, содержащих электроноакцепторные группы, например, 111 и 113, описано в работах [107-111] (схемы 31 и 32).

Схема 31

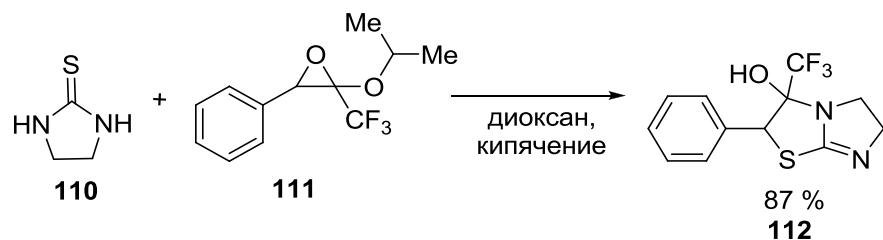
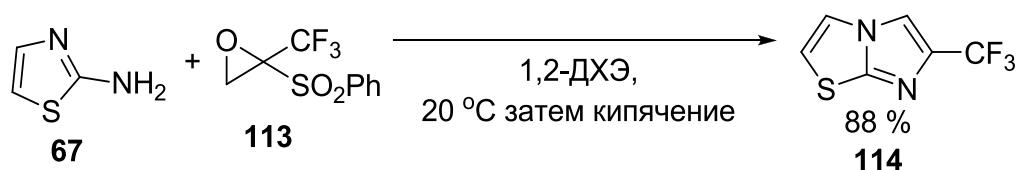
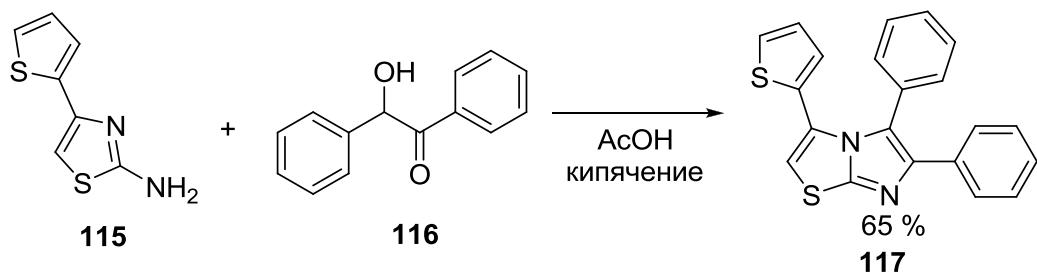


Схема 32



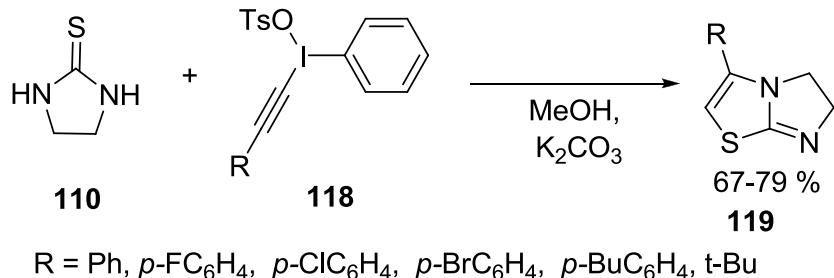
Реакция 2-аминотиазола **115** с бензоином **116** в уксусной кислоте [112] является довольно редким примером получения имидазо[2,1-*b*]тиазолов, содержащих арильный (гетарильный) заместитель в третьем положении **117** (схема 33).

Схема 33



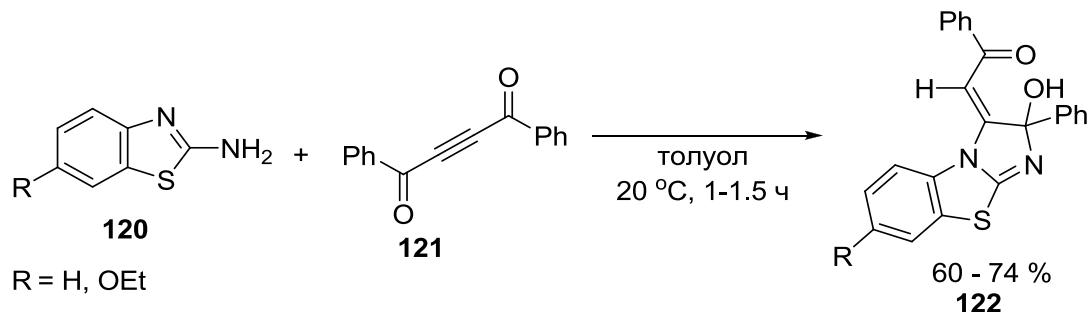
Применение солей йодония **118** делает возможным получении 3-алкил- или 3-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **119** (схема 34) [113, 114].

Схема 34



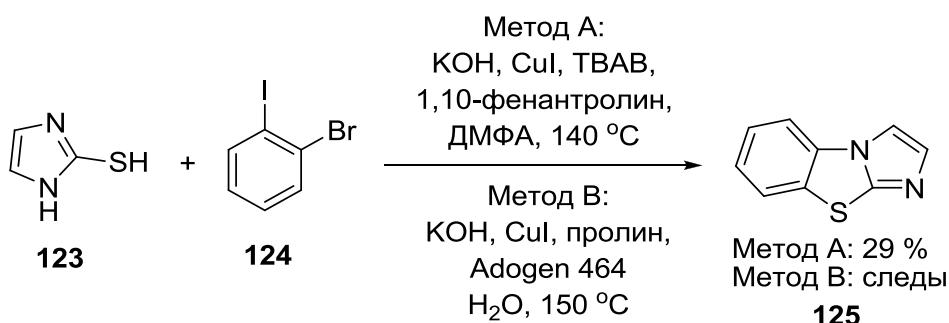
Примеры использования ацетилендикарбонильных соединений **121** (схема 35) описаны в работах [115, 116].

Схема 35



Применение катализитической системы на основе Cu (I) [85] позволяет получать незамещенный бензо[*d*]имидаzo[2,1-*b*]тиазол 125 (схема 36). Введение в реакцию разнообразных замещенных 2-тиоимидазолов в подходящих условиях приводит к соответствующим производным бенз[*d*]имидаzo[2,1-*b*]тиазола.

Схема 36



Синтез (3+1+1)

Примером трехкомпонентной циклизации является реакция Гребке-Блакберна (схемы 37 и 38). Конденсация соответствующего альдегида (127, 131), 2-аминотиазола (126, 130) и изонитрила (128, 132) открывает возможность комбинаторного синтеза больших библиотек биологически активных соединений, содержащих в своем составе имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент [117, 118].

Схема 37

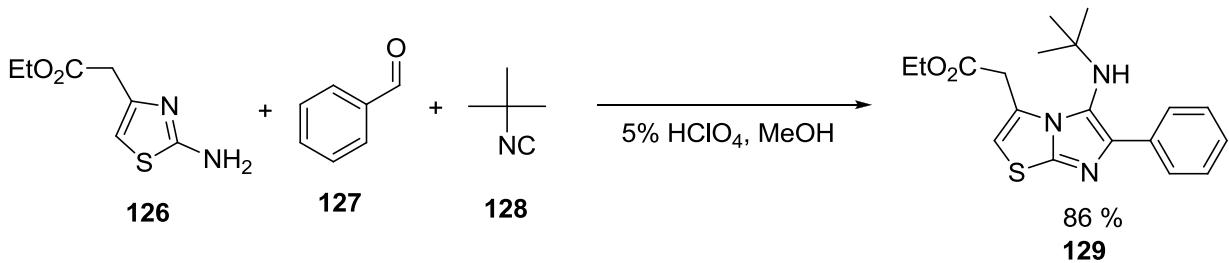
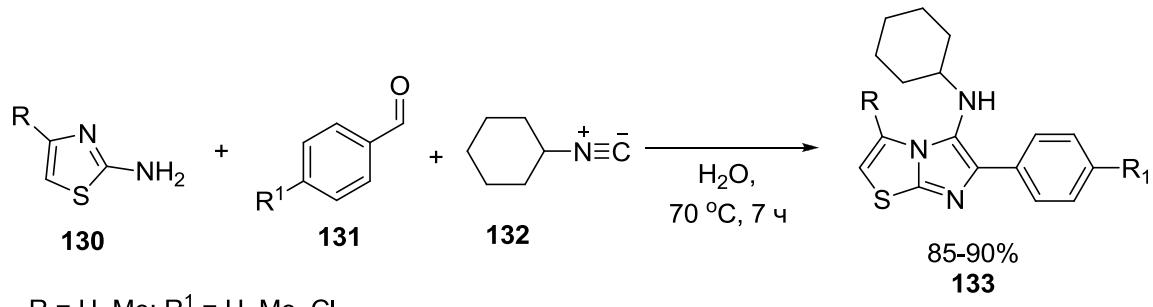
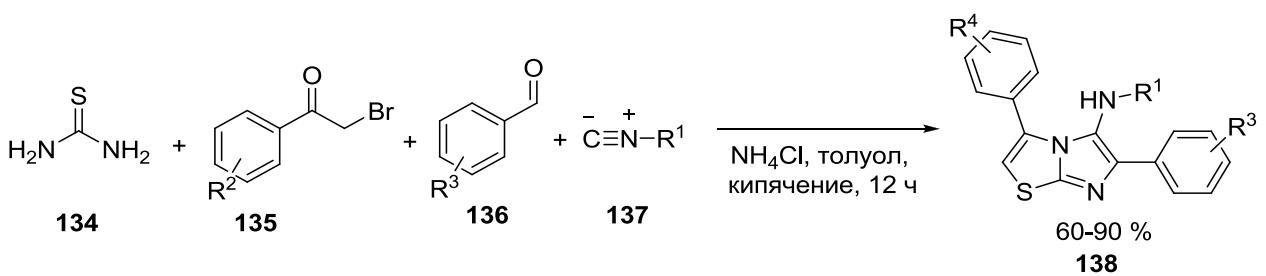


Схема 38



Пример четырехкомпонентного исполнения реакции Гребке-Блакберна описан в работе [119] (схема 39). В реакцию вводятся тиомочевина 134, фенацилбромид 135, альдегид 136 и нитрил 137.

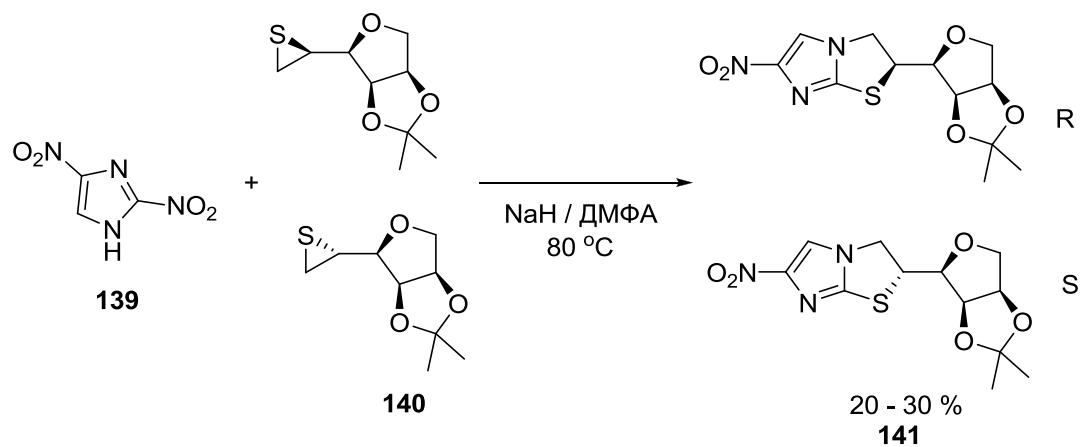
Схема 39



Синтез (2+3)

В литературе [120] был найден единственный пример (3+2) синтеза производных имидазо[2,1-*b*]тиазола. В реакции используется 2,4-динитроимидазол 139, который преобразуется в имидазолид при обработке NaN и алкилируется действием электрофильного тиирана 140 (схема 40).

Схема 40



1.3. Химические свойства имидазо[2,1-*b*]тиазолов

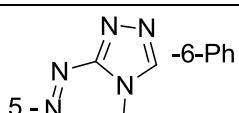
С электрофильными реагентами

Как правило, реакции электрофильного замещения имидазо[2,1-*b*]тиазола протекают в 6-ом положении данной гетеросистемы. Однако если производные имидазо[2,1-*b*]тиазола уже содержат заместитель в 6-ом положении, то электрофильной атаке подвергается атом углерода в положении 5. Это заключение подтверждает ряд примеров, приведенных в таблице 1. Собранные данные показывают, что реакции введения нитрозогруппы (строки 1-7), нитрогруппы (строки 8, 9), брома (строки 13-17), реакции диазосочетания (строки 10-12), формилирования (строки 18-21) и аминометилирования (строки 22-29) протекают в 5-ое положение гетеросистемы. Нитрование имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащего хлор в 6-ом положении, приводит к получению 5-нитроимидазо[2,1-*b*]тиазолов с высокими выходами, нитрованию подвергается как кольцо имидазола, так и фенильное кольцо (строка 8) [121-130].

Таблица 1. Примеры реакций электрофильного замещения производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

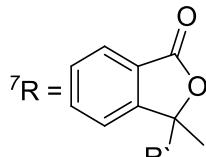
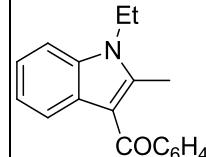
№	Заместители		Условия реакций	Выход реакции, %	Лит. ссылка
	в исходном веществе	в продукте реакции			
1	2	3	4	5	6
1	2,3-(CH ₃) ₂ -6-C ₆ H ₅	2,3-(CH ₃) ₂ -5-NO-6-C ₆ H ₅	NaNO ₂ , CH ₃ COOH	62	121
2	3-CH ₃ -6-C ₆ H ₅	3-CH ₃ -5-NO-6-Ph	NaNO ₂ , CH ₃ COOH	82	121
3	6-C ₆ H ₅	5-NO-6-C ₆ H ₅	NaNO ₂ , CH ₃ COOH (водн.)	-	122
4	6-(2-фурил)	5-NO-6-(2-фурил)	NaNO ₂ , CH ₃ COOH (водн.)	86	123

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
5	3-CH ₃ -6-(2-фурил)	3-CH ₃ -5-NO-6-(2-фурил)	NaNO ₂ , CH ₃ COOH (водн.)	81	123
6	6-(5-Br-2-фурил)	5-NO-6-(5-Br-2-фурил)	NaNO ₂ , CH ₃ COOH (водн.)	97	123
7	2-CH ₃ -6-(5-Br-2-фурил)	2-CH ₃ -5-NO-6-(5-Br-2-фурил)	BuONO, C ₆ H ₆ , комн.темпер.	79	123
8	6-C ₆ H ₅	5-NO ₂ -6-(4-O ₂ NC ₆ H ₄) + 6-(4-O ₂ NC ₆ H ₄)	HNO ₃ , H ₂ SO ₄	-	122
9	6-Cl	5-NO ₂ -6-Cl	HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , 5 – 10°C	86	124
10	6-C ₆ H ₅	5-N ₂ C ₆ H ₅ -6-C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ N ₂ ⁺ X ⁻ , пиридин, 2 – 4°C	-	122
11	6-C ₆ H ₅	5-N ₂ C ₆ H ₄ NO ₂ -o-C ₆ H ₅	<i>o</i> - O ₂ NC ₅ H ₄ N ₂ ⁺ Cl ⁻ CH ₃ OH (водн.)	60	121
12	6-C ₆ H ₅		<i>o</i> - O ₂ NC ₅ H ₄ N ₂ ⁺ Cl ⁻	-	125
13	6-CH ₃	5-Br-6-CH ₃	-	-	126
14	6-(2-фурил)	5-Br-6-(2-фурил)	Br ₂ (1 экв.), CHCl ₃ , при комнатной темпер-ре	87	126
15	6-(2-фурил)	5-Br-6-(5-Br-2-фурил)	Br ₂ (2 экв.), CHCl ₃ , при комнатной темпер-ре	83	126
16	6-(2-фурил)	5-Br-6-(5-Br-2-фурил)	Br ₂ (3 экв.), CHCl ₃ , при комнатной темпер-ре	-	126
17	3-CH ₃ -6-(2-фурил)	3-CH ₃ -5-Br-6-(2-фурил)	Br ₂ (2 экв.)	93	126

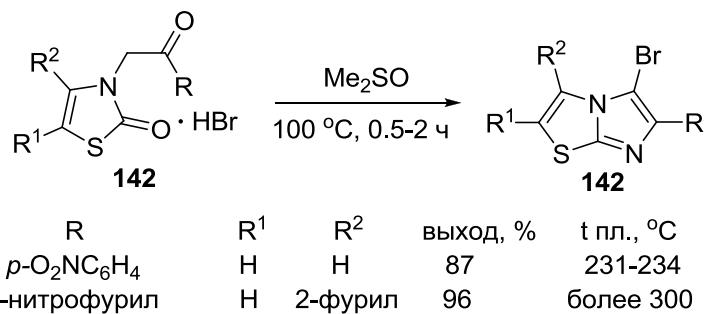
Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
18	6-Cl	5-CHO-6-Cl	POCl ₃ , DMF, CHCl ₃ , кипячение	57	124, 127
19	6-CH ₃	5-CHO-6-CH ₃	POCl ₃ , DMF, при комнатной темпер	60	128
20	6-C ₆ H ₅	5-CHO-6-C ₆ H ₅	POCl ₃ , DMF, при комнатной темпер	81	128
22	6-Cl	5-CH ₂ NCH ₃ -6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, кипячение	14	124
23	6-Cl	5-CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ -6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, CH ₃ OH, кипячение	27	124
24	6-Cl	5-CH ₂ N(C ₂ H ₄ OH) ₂ -6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, CH ₃ OH, кипячение	27	124
25	6-Cl	5-[CH ₂ -1-пирролдин]- 6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, CH ₃ OH, кипячение	70	124
26	6-Cl	5-[CH ₂ -1-пиперидин]- 6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, CH ₃ OH	66	124

1	2	3	4	5	6
27	6-Cl	5-[CH ₂ -1-морфолин]-6-Cl	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, CH ₃ OH, кипение	58	124
28	6-(2-фурил)	5-[CH ₂ -1-пиперидин]-6-(2-фурил)	Вторичный амин, CH ₂ O, CH ₃ COOH, при нагревании	79	129
29	3-CH ₃ -6-(2-фурил)	3-CH ₃ -5-[CH ₂ -1-морфолин]-6-(2-фурил)	CH ₃ COOH, при нагревании	81	129
30	5-C ₆ H ₄ OCH ₃ -p	5-C ₆ H ₄ OCH ₃ -n-6-R ⁷ R =  (R' = 1-ethyl-2-methylindol-3-yl)		-	130

Достаточно подробно изучена реакция электрофильного замещения – бромирования 6-(2-фурил)имиазо[2,1-*b*]тиазола. При взаимодействии эквимолярных количеств брома в хлороформе и 6-(2-фурил)производного получается исключительно 5-бром-6-(2-фурил)имиазо[2,1-*b*]тизол, тогда как использование двукратного избытка брома приводит к образованию 5-бром-6-(5-бром-2-фурил)-имиазо[2,1-*b*]тизола [123, 131]. 5-Бром производные **142** образуются в реакциях электрофильного замещения с последующей циклизацией гидробромида тиазола **141** в присутствии ДМСО (Схема 41) [132]. Это объясняется тем, что диметилсульфоксид окисляет бромид до молекулярного брома на стадии циклизации.

Схема 41



Реакции с нуклеофильными агентами

Нуклеофильной атаке подвергаются функциональные группы в гетеросистеме имидазо[2,1-*b*]тизола. Примеры таких взаимопревращений приведены в таблице 2 [133-139].

Таблица 2. Нуклеофильные реакции имидазо[2,1-*b*]тизололов

№	Заместители		Условия реакций	Выход реакции, %	Лит. ссылка
	в исходном веществе	в продукте реакции			
1	2	3	4	5	6
1	2-C ₂ H ₅ O ₂ CCH ₂ -3,6-диарил	2-HO ₂ CCH ₂ -3,6-диарил	1) 7% p-p NaOH в воде, CH ₃ OH; 2) CH ₃ COOH	78-97	133
2	5-CHO-6-Cl	5-CH(OH)R-6-Cl (R=алкил, арил)	RMgBr, (C ₂ H ₅) ₂ O	40-84	134
3	2-R-6-R ¹ -5-CHO (R, R ¹ = алкил, арил)	2-R-6-R ¹ -5-C(R ²)=C(R ³)CONH ₂ (R ² = H, CF ₃ , алкил; R ³ = H, CN и др.)	5-CHO-производные	-	135
4	6-C ₆ H ₃ R ¹ R-2,4 (R ¹ =H, Cl; R=CN)	6-C ₆ H ₃ R ¹ R ² -2,4 (R ¹ =H, Cl; R ² =COCH ₃)	CH ₃ MgX	-	136
5	2-R ¹ -3-R ² -6-COOC ₂ H ₅	2-R ¹ -3-R ² -6-COOH (a R ¹ =H, R ² =CH ₃ ; b R ¹ =Br, R ² =H)	a 4% NaOH, C ₂ H ₅ OH, кипячение; b HCl разб., кипячение	a 5; b 41	137
6	3-R-6-R ¹ (R=H, CH ₃ ; R ¹ =COOC ₂ H ₅ , CH ₂ COOC ₂ H ₅)	3-R-6-CONH ₂ ; 3-R-6-CH ₂ CONH	NH ₄ OH, CH ₃ OH	15-46	138

Свободнорадикальные реакции

Реакции 6-хлоримидазо[2,1-*b*]тиазола с *N*-бромсукцинидом и *N*-хлорсукцинидом дают соответственно 5-бром-6-хлор- и 5,6-дихлорпроизводные [139]. Возможно, что эти процессы протекают по механизму электрофильного замещения, поэтому необходимо систематическое изучение свободнорадикальных реакций имидазо[2,1-*b*]тиазолов.

Реакции восстановления

Систематическое исследование реакций восстановления имидазо[2,1-*b*]тиазольного ядра не проводилось, и реакции этого типа ограничены обычными превращениями заместителей (таблица 3) [124, 140-142].

Таблица 3. Реакции восстановления производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

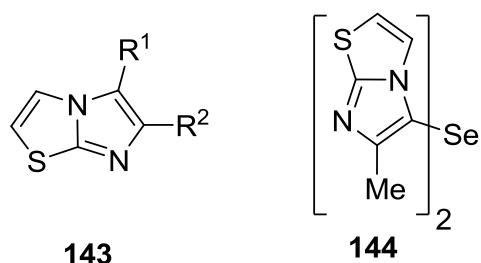
№	Заместители		Условия реакций	Выход реакции, %	Лит. ссылка
	в исходном веществе	в продукте реакции			
1	2	3	4	5	6
1	2-C ₆ H ₃ (R)(ZCOR ¹) (R=H, алкил, галоген и др.; Z=связь или алкилен; R ¹ = H, алкил)	2-C ₆ H ₃ (R)[ZC(OH)R ¹])	LiAlH ₄ , ТГФ	-	140
2	5-NO ₂ -6-Cl	5-NHCH ₃ CO-6-Cl	10% Pd-C; (CH ₃ CO) ₂ O, CH ₃ COOH	39	124
3	5-CHO-6-R (R=Cl, CH ₃ , C ₆ H ₅)	5-CH ₂ OH-6-R	NaBH ₄ , CH ₃ OH	70-95	141
4	5-CHO-6-C ₆ H ₄ R- <i>p</i> (R=Cl, CH ₃ , C ₆ H ₅)	5-CH ₂ OH-6-C ₆ H ₄ R- <i>p</i>	NaBH ₄ , CH ₃ OH, кипячение	70-95	142

Реакции окисления

В течение охватываемого литературного периода сообщений об окислительном расщеплении имидазо[2,1-*b*]тиазольного кольца найдено не было. Окисление функциональных групп включает превращение 5-

формильных производных в 5-карбоновые кислоты **143a-c** под действием перманганат калия в водном ацетоне [143] и инициированную диоксидом селена конверсию 5-метил-6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазола в 5-формил-производное **143d** [128]. К сожалению, окислительные процессы последнего типа обычно неосуществимы, так окисление диоксидом селена 6-метилимидаzo[2,1-*b*]тиазола приводит к образованию 5,5'-бис(6-метилимидаzo[2,1-*b*]тиазолил)селенида **144**, а не 6-формил-производное, как можно было бы ожидать (схема 42).

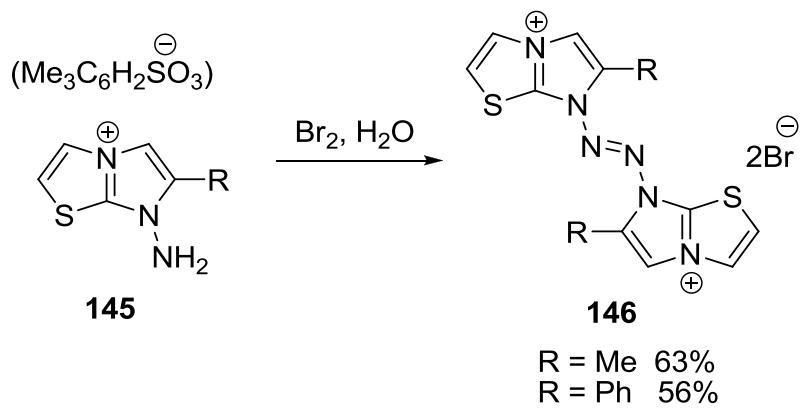
Схема 42



	R ¹	R ²
a	COOH	Cl
b	COOH	Me
c	COOH	Ph
d	CHO	Ph

Окислительное присоединение 7-аминоимидазо[2,1-*b*]тиазолиевых солей **145** в водном растворе брома приводит к образованию продуктов 7,7'-азо-сочетания **146** (схема 43) [144].

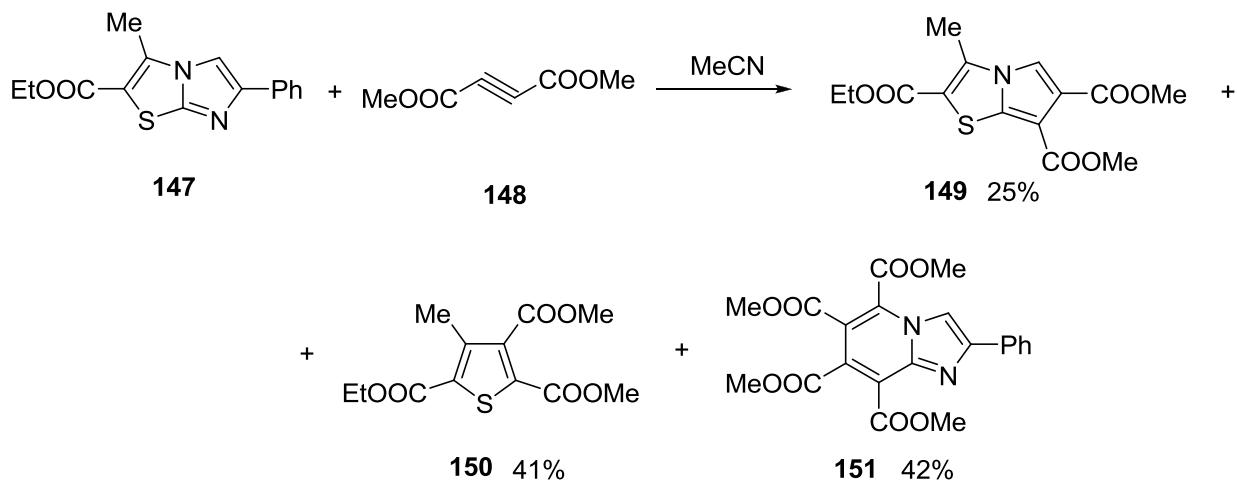
Схема 43



Реакции циклоприсоединения

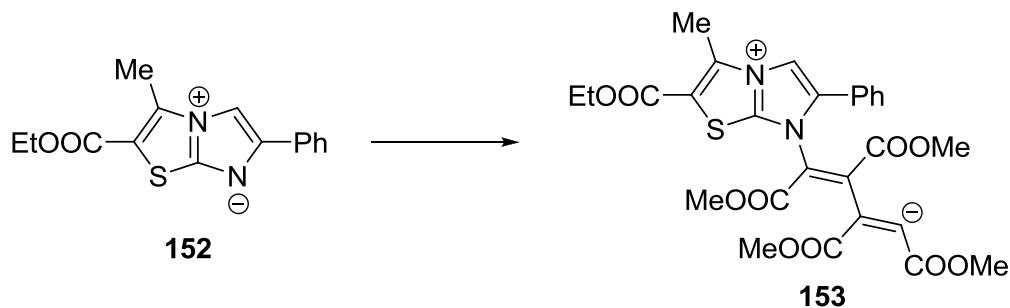
При взаимодействии имидазо[2,1-*b*]тиазола **147** с диметилацетилендикарбоксилатом **148** образуется производное пирролотиазола **149**, образование которого может быть объяснено начальным процессом циклоприсоединения и последующим отрывом аддукта (схема 44) [145].

Схема 44



Течение реакции чувствительно к полярности растворителя: в полярной среде ацетонитрила соединения **150** и **151** преобладают, и возможно превращение происходит согласно схеме 45 **152** → **153**; напротив, продукт реакции Дильса-Альдера **149** является единственным выделенным соединением при использовании в качестве растворителя ксилола.

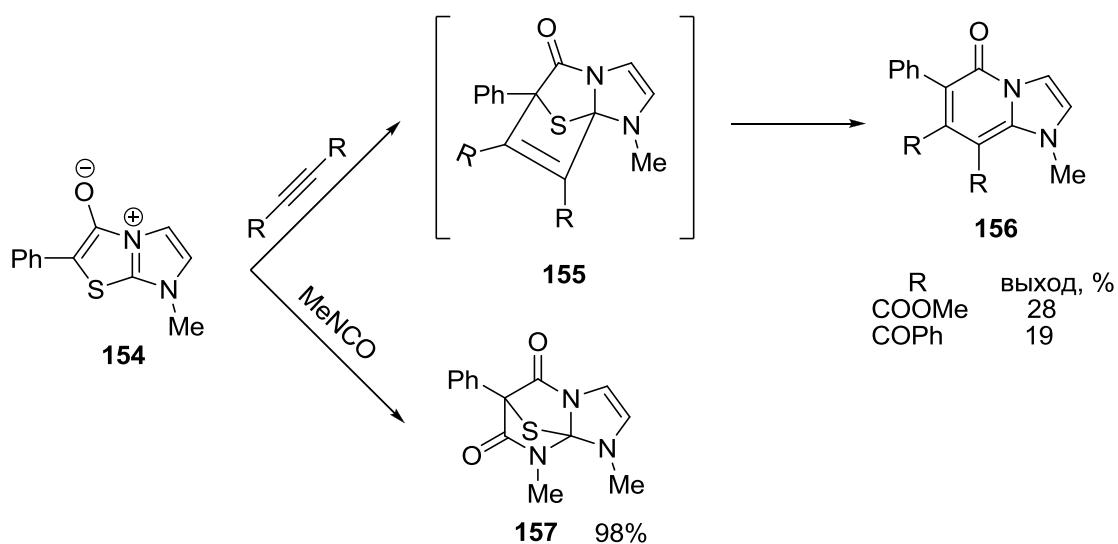
Схема 45



Мезоионное соединение – гидроксид ангидро-3-гидрокси-7-метил-2-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазолия **154** в реакциях с ацетиленовыми соединениями и метилизоцианатом ведет себя как C2–C7a 1,3-диполь [146]. В первом случае начальный цикло-аддукт **155** теряет серу с образованием имидазо[1,2-*b*]тиазола **156**.

a] пиридина **156** с низким выходом. В другом случае аддукт **157** образуется с почти количественным выходом (схема 46).

Схема 46

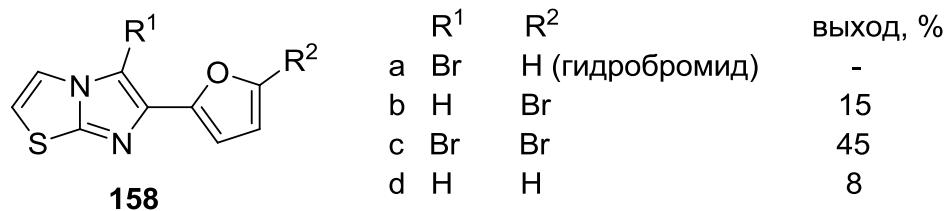


Другие реакции

Заместитель альдоксим в пятом положении имидазо[2,1-*b*]тиазола может быть преобразован в цианогруппу под действием тионилхлорида [147] и в карбоксильную группу, которая подвергается декарбоксилированию при нагревании в кислой или щелочной среде [148].

Гидробромид 5-бром-6-(2-фурил)имидаzo[2,1-*b*]тиазола **158a** при нагревании в диметилформамиде подвергается частичному дебромированию по 5-ому положению, при этом образуется смесь продуктов в соответствии с схемой 47 [149].

Схема 47



Два продукта реакции **158b** и **158c** образуются в результате вторичных процессов бромирования в фурановое кольцо. Интересно, что обработка дигидробромида **158c** горячим диметилформамидом приводит к селективному

дебромированию имидазо[2,1-*b*]тиазольного ядра с образованием **158b** с выходом 30%. Механизм такого выборочного дебромирования на данный момент не установлен.

1.4. Особенности технологии производства действующих компонентов лекарственных препаратов

Использование гибких химико-технологических систем в производстве лекарственных веществ

В настоящее время производства, выпускающие химические реагенты, химико-фармацевтическую, лакокрасочную продукцию и другие отрасли, характеризующиеся малотоннажностью и широким ассортиментным разнообразием, организованы с применением гибких технологических систем.

Многоассортиментные производства, как правило, организованы с применением аппаратов периодического действия, не смотря на то, что непрерывные процессы являются более прогрессивными и производительными. В связи с этим, они имеют ряд недостатков, среди которых можно отметить большое количество вспомогательных операций и не полную загруженность основного оборудования.

Однако периодические процессы имеют и преимущества перед непрерывными:

- относительная независимость отдельных технологических стадий, их пространственная и временная обособленность;
- возможность промежуточной, постстадийной корректировки технологических параметров, и, следовательно, возможность управления качеством промежуточных продуктов;
- инвариантность технологических стадий относительно аппаратурного оформления, т.е. возможность реализации данной стадии в аппаратах разных типов, различающихся конструктивно, и использования одного и того же аппарата для разных стадий процесса;
- отсутствие "жестких" материальных и энергетических связей между отдельными аппаратурными стадиями;

- относительная простота проектирования и эксплуатации химико-технологических систем периодического действия.

Гибкие автоматизированные технологические системы химической и смежных с ней отраслей промышленности – это сложные производственные комплексы, ориентированные на многономенклатурную продукцию переменного состава (ассортимента), способные быстро и при минимальных затратах ресурсов перестраиваться на выпуск новых видов продукции, переработку новых видов сырья или организацию новых технологических процессов. Гибкая химико-технологическая система содержит «избыточное» оборудование и снабжена системой гибких коммуникаций, позволяющих быстро переориентировать ее на производство новой продукции; при этом частично изменяется аппаратурный состав системы, ее структура, а также алгоритм управления. Таким образом, гибкие химико-технологические системы представляет собой эволюционирующую или развивающуюся систему, т.е. такую, состав и функции которой изменяются во времени [150].

Особенности технологии производства лекарственных препаратов

Химическая технология лекарственных веществ, витаминов, коферментов, диагностических средств не является чем-то особенным, оторванным от основной химической технологии. Она органично вписывается в технологию продуктов тонкого органического синтеза, но имеет ряд существенных особенностей:

- 1) широким и сильно отличающимся по химии и технологии ассортиментом целевых продуктов;
- 2) большой разницей в мощности производства различных видов продукции;
- 3) постоянным и зачастую непредсказуемым изменением ассортимента;
- 4) отсутствием сортности продукции вследствие категорического условия соответствия ее всем требованиям соответствующей статьи Государственной Фармакопеи;

- 5) многопараметровым определением качества продукции;
- 6) жесткими требованиями к асептике производства и отсутствию микробной загрязненности готовой продукции;
- 7) жесткими требованиями к срокам хранения готовой продукции;
- 8) высоким материальным индексом¹ большинства производств;
- 9) экологической сложностью производства;
- 10) практически полным отсутствием типовых аппаратурно-технологических схем для производства синтетических лекарственных субстанций;
- 11) многостадийность производства, которая зачастую приводит к низким суммарным выходам;
- 12) физиологическая активность выпускаемых продуктов требует специального оформления технологических схем, герметизации оборудования, эффективной вентиляции и т.д.;
- 13) необходимость коррозионной защиты оборудования в многообразных реакционных средах.

Фармацевтическое производство является самой экологически неблагоприятной отраслью химической промышленности. В рамках Зеленой химии введено понятие Е-фактора, который представляет собой отношение массы всех побочных продуктов или, другими словами, отходов производства к массе целевого продукта. Для фармацевтической промышленности Е-фактор имеет значение 25 – 100, тогда как нефтепереработка, например, характеризуется значением данного показателя – 0,1.

При разработке технологического метода производства химико-фармацевтического препарата, прежде всего, следует иметь в виду, что всегда должен быть выбран наиболее реальный метод, т. е. такой, для которого имеется на рынке потребное сырье и, быть может, даже и разные

¹ Материальный индекс производства - коэффициент, позволяющий оценить степень близости технологии производства к безотходной.

промежуточные продукты. При этом следует всегда обращать внимание на то, является ли наличие на рынке этого сырья или полупродукта случайным или постоянным и вполне обеспеченным. Нередко приходится отдавать предпочтение худшему методу перед лучшим, если для первого сырье обеспечено, а для второго оно лишь случайно. Кроме того иногда можно не останавливаться перед несущественными изменениями в самой молекуле предположенного к производству препарата, если то или другое сырье, необходимое при точном сохранении строения данного препарата, дефицитно, или вовсе отсутствует. Например, если для производства гвяякола встречаются затруднения в снабжении этого производства метиловым спиртом, можно заменить последний этиловым спиртом и предложить заменить производство гвяякола производством гюэтола, который ни в каком случае не является препаратом, хуже действующим, чем гвяякол; то же может быть предложено, например, при синтетическом производстве анисового альдегида, который с успехом может быть заменен соответствующим этиловым гомологом. Уксусная кислота для целей ацетилирования может быть нередко заменена муравьиной кислотой, т. е. ацетилирование заменено формилированием.

Но всякий раз подобного рода замены должны быть обдуманы со всех точек зрения и прежде всего с точки зрения возможного влияния этой замены на фармакологическое действие препарата. Например, при синтезе плазмохиноподобных препаратов замена метоксильной группы на этоксильную недопустима, ибо такая замена определенно отражается на силе действия ожидаемого препарата.

При выборе подсобных материалов, например, растворителей, часто приходится выбирать не те из них, которые указаны в литературе, а выбирать не только более доступные на рынке, но главным образом более надежные в пожарном отношении, так как всегда нужно считаться с возможными случайностями. То же самое надо иметь в виду и при самом выборе метода для каждой отдельной стадии производства данного препарата. Например,

при установлении производства веронала или адалина для стадии получения диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты предпочтительно выбрать метод, основанный на замене металлического натрия металлическим цинком. При этом надо иметь в виду, что при такой замене кроме возможности избежать всяких неприятных случайностей с металлическим натрием имеется возможность полного использования отбросов производства, например углекислого цинка.

Весьма внимательно следует относиться ко всякого рода деталям, указанным в методе, например к степени сухости употребляемых продуктов, в том числе растворителей. В производстве люминала или веронала недостаточная безводность спирта может привести к весьма существенному падению выходов этих сложных и ценных препаратов.

До осуществления какого-либо метода в производстве, прежде всего, следует проверить его не только лабораторно, но обязательно и в полузаводском масштабе на запасной аппаратуре, уже имеющейся на заводе, либо на аппаратуре другого аналогичного производства. Таким путем удается предусмотреть всякого рода технологические осложнения, которые всегда возможны.

При проектировании аппаратуры для нового производства, конечно, следует стремиться к возможной механизации процессов, но при этом не следует, так сказать, пересаливать, ибо нельзя забывать о малотоннажности производства лекарственных средств, при которой чрезмерная механизация нередко даже смешна. Но вместе с тем никакие усилия не излишни, когда речь идет о мерах к предохранению здоровья работающего персонала от нередко весьма ядовитых продуктов, газов и т. д., всегда возможных в производстве лекарственных средств.

Следует избегать особенно громоздких аппаратов (реакционные котлы, перегонные аппараты и т. д.), а предпочтительнее заменять один громадный аппарат двумя или даже несколькими более мелкими. В особенности это необходимо делать в тех случаях, когда процесс продолжается слишком

долго, иногда несколько дней. При замене одного аппарата несколькими легче в этом случае достигнуть безостановочного хода процесса производства. Всегда необходимо наладить точный учет выхода продукта, и притом по возможности для каждой отдельной стадии, и контроль качества продуктов каждой стадии. Не лишне наладить контроль и по отдельным побочным продуктам и по отбросам производства. [151-152]

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Разработка синтетического подхода к получению ингибитора ES013

Результаты молекулярного докинга

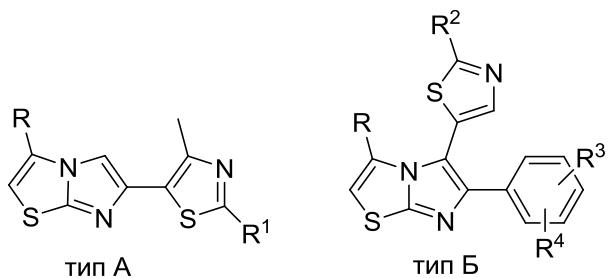
Первым этапом молекулярного докинга стала оптимизация геометрии исследуемых молекулярных структур методом M06 (DFT) в базисе 6-311G(2d,p) (Gaussian 09W).

Компьютерное моделирование структуры потенциального ингибитора протеинкиназ было выполнено при помощи программы Auto Dock, позволяющей проводить молекулярный докинг. Основной задачей докинга является построение структурных моделей комплексов молекулы лиганда и молекулы рецептора или же, другими словами, комплекса биологически активного соединения и биомишени.

Используемое программное обеспечение позволило проварьировать свыше 200 структур тиазолсодержащих производных имидазо[2,1-*b*]тиазола (рисунок 1) на нескольких видах протеинкиназ:

- EGFR (Epidermal growth factor receptor) – рецептор эпидермального фактора роста;
- VEGFR 1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1) – рецептор первого типа фактора роста сосудов эндотелия;
- VEGFR 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2) – рецептор второго типа фактора роста сосудов эндотелия;
- VEGFR 3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3) – рецептор третьего типа фактора роста сосудов эндотелия;
- VEGF-C1 ((Vascular endothelial growth factor receptor D1-2) – рецептор (домен D1-2) фактора роста сосудов эндотелия;
- SYK (Spleen tyrosine kinase) – селезеночная тирозинкиназа;

- KIT (Stem cell growth factor receptor) – receptor фактора роста стволовых клеток.



R : H, Me, t-Bu, i-Pr, Ph, Aryl, циклогексил, циклопропил;
 R^1 : H, Ph, Aryl, Hetaryl;
 R^2 : H, Ph, Aryl, Hetaryl, пиперазил, морфолил, нафтил и др.;
 R^3 , R^4 : H, Ph, Hal, Alk, NH_2 , $NHAlk$, OH, SO_3H , $OAlk$, NO_2 , SH, COOH и др.

Рисунок 1 – Структурное разнообразие исследуемых тиазолсодержащих производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

Как видно на рисунке 1, исследовались производные имидазо[2,1-*b*]тиазола двух типов: тип А – производные, содержащие тиазольный заместитель в 6-ом положении, тип Б – тиазольный заместитель в 5-ом положении. Заместители в анализируемой гетеросистеме были подобраны с учетом правил Лепински, т.е. их молекулярная масса не превышала 500 и рассчитанный показатель липофильности $logP$ не превышал 5.

По результатам молекулярного докинга было определено, что имидазо[2,1-*b*]тиазолы, содержащие тиазольный заместитель в 5-ом положении, с достаточно большой вероятностью могут быть ингибиторами EGFR-киназы. Наиболее перспективным в этом отношении оказалось производное, содержащее нафтильный заместитель – 5-(2-(4-(нафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (рисунок 2), продемонстрировавшее наименьшее значение энергии связывания лиганд – мишень, а именно -13 ккал/моль.

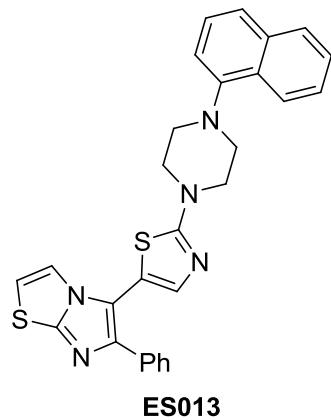


Рисунок 2 – Структура потенциального ингибитора EGFR-протеинкиназы ES013, являющаяся лидером по результатам молекулярного докинга

Данное производное было выбрано в качестве потенциального ингибитора EGFR-протеинкиназы. Поэтому следующей задачей было разработать синтетический подход к получению производных, указанной структуры, для оценки их биологической активности *in vivo*.

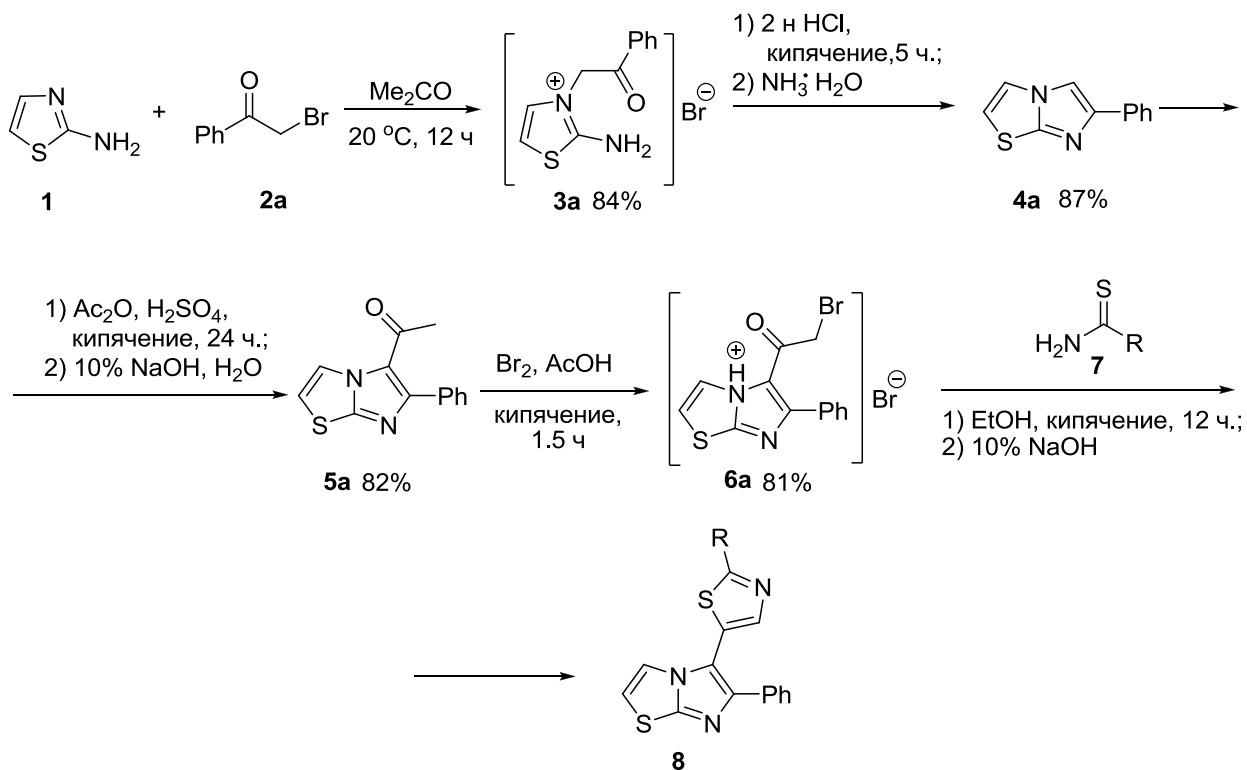
Первый синтетический подход

Для получения серии производных имидазо[2,1-*b*]тиазола и дальнейших биологических испытаний необходимо было разработать универсальный синтетический подход для их синтеза, позволяющий варьировать заместители R^1 , R^2 , R^3 , R^4 (см. рисунок 1) и получать самые разнообразные структуры.

Первоначально предполагалось осуществлять синтез производных типа Б по схеме 1. Первая стадия – кватернизация коммерчески доступного 2-аминотиазола **1** под действием фенацилбромида **2**, полученного бромированием ацетофенона молекулярным бромом в этиловом спирте. Описываемый способ открывает возможности для получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих разнообразные заместители в бензольном кольце, а также со стороны тиазольного фрагмента. Данная стадия проводится при комнатной температуре в течение 12 ч с использованием в качестве растворителя ацетона. Применение нагревания

позволяет сократить время реакции до 4 ч, однако иногда сопровождается уменьшением выхода тиазолиевой соли **3**.

Схема 1



В литературе имеется множество примеров получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазола в одну стадию без выделения тиазолиевой соли **3** в подходящем органическом растворителе. Однако применительно к нашим производным двухстадийное проведение синтеза является более предпочтительным ввиду большего выхода целевого соединения.

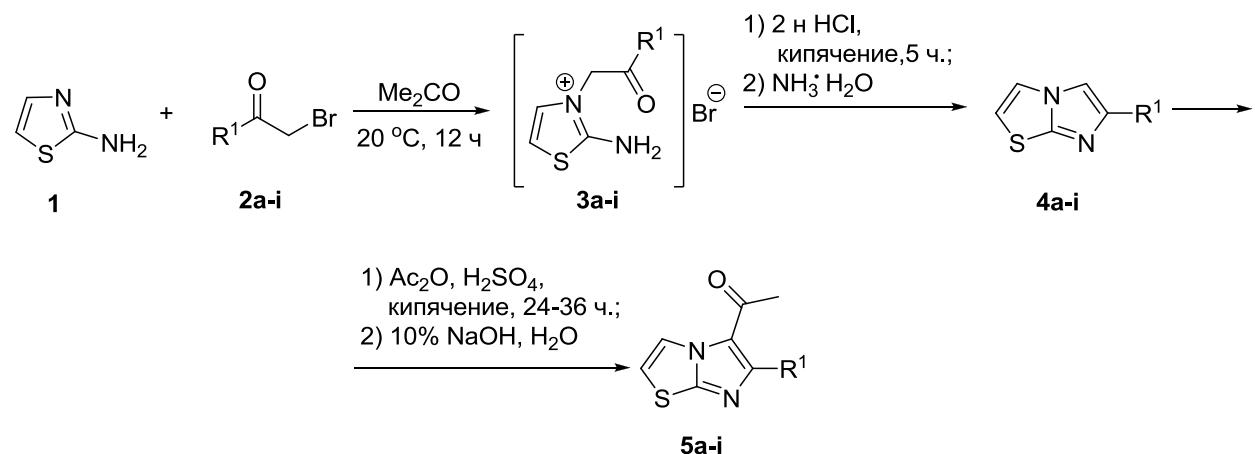
Продукт стадии кватернизации внутримолекулярно циклизуется при кипячении в течение 5 ч в 2 н растворе соляной кислоты. После обработки реакционной смеси раствором аммиака был выделен 6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол **4** в виде свободного основания. В зависимости от заместителей в бензольном кольце стадию циклизации целесообразно проводить и в более высококипящих растворителях.

Далее необходимым стало получение ацетилированных производных **5**. Из литературных источников известно, что электрофильное замещение для данной гетеросистемы протекает исключительно в 5-ое положение 6-

арилимидаzo[2,1-*b*]тиазолов, однако продукты ацетилирования, а также методики проведения такой реакции не описаны. Нам удалось провести реакцию ацилирования при помощи уксусного ангидрида, выступающего в роли, как растворителя, так и источника ацетильной группы, в присутствии катализитических количеств концентрированной серной кислоты и в условиях длительного кипячения. Ход процесса контролировался при помощи ВЭЖХ. Полученное ацилированное производное **5** было выделено при обработке реакционной смеси 10 %-ым раствором гидроксида натрия.

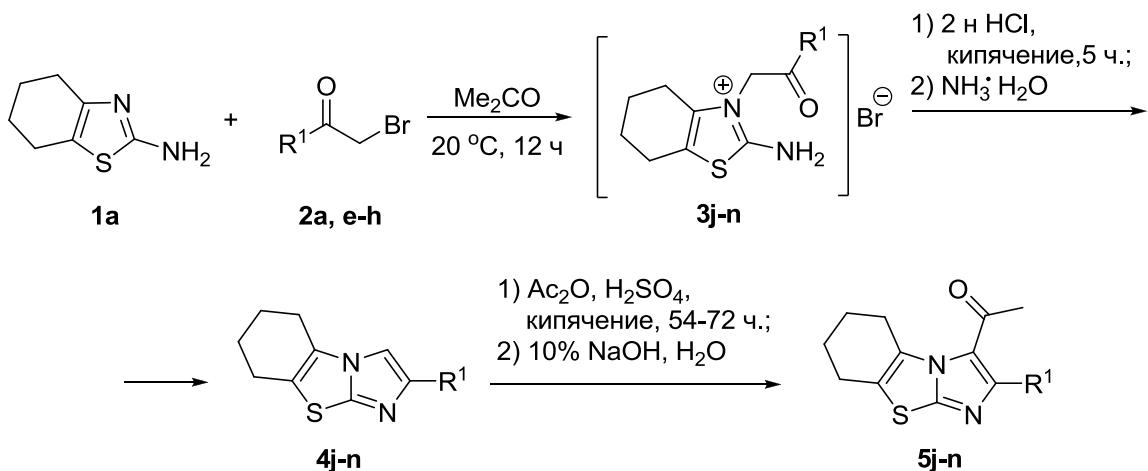
Следует отметить, что ацилированные производные имидазо[2,1-*b*]тиазола **5** были получены нами впервые. На схемах 2 – 4 показаны все синтезированные замещенные данной гетеросистемы. Их строение удалось детально доказать методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и рентгеноструктурного анализа (РСА), результаты которых приведены на рисунках 3 – 11.

Схема 2



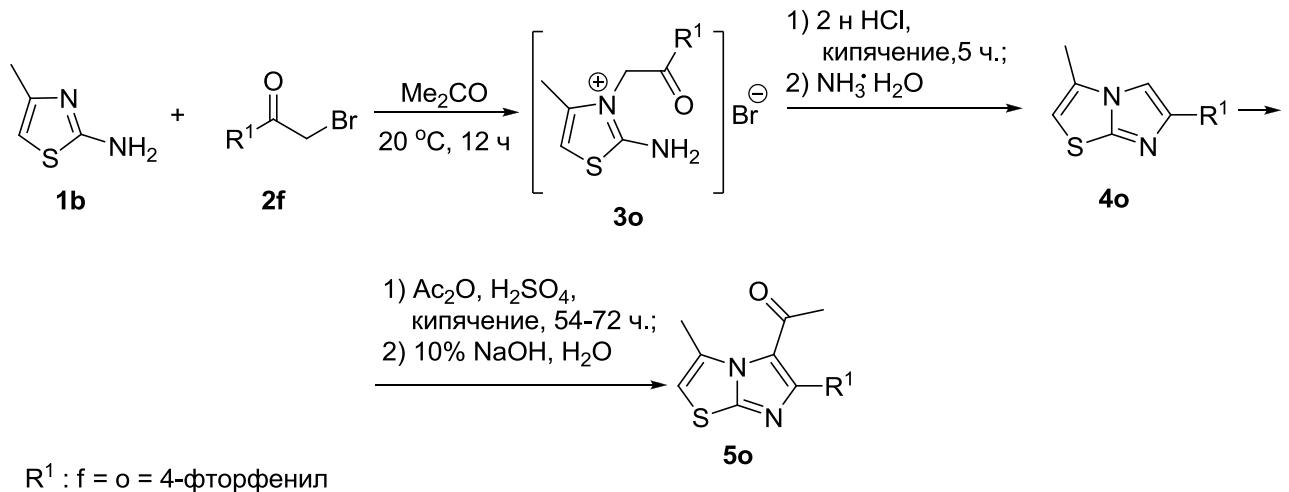
R^1 : a = фенил, b = 4-хлор-3-нитрофенил, c = 4-фтор-3-нитрофенил, d = 4-этоксифенил, e = 4-хлорфенил, f = 3-нитрофенил, g = 4-фторфенил, h = *p*-толил, i = 4-(метилтио)фенил

Схема 3



R^1 2: a = фенил, e = 4-хлорфенил, f = 3-нитрофенил, g = 4-фторфенил, h = *p*-толил;
 R^1 3, 4, 5: j = фенил, k = 4-фторфенил, l = 3-нитрофенил, m = 4-хлорфенил, n = *p*-толил

Схема 4



R^1 : f = o = 4-фторфенил

Анализ экспериментальных результатов реакции ацетилирования позволил выявить следующую закономерность. Для монозамещенных 6-арилимидаzo[2,1-*b*]тиазолов 5a-i время реакции составило 24 – 36 ч, тогда как для производных, содержащих донорные заместители со стороны тиазольного кольца (метил для продукта 5o и аннелированное циклогексановое кольцо для – 5j-n), продолжительность кипячения реакционной смеси увеличивалась до 54 – 72 ч.

В результате анализа спектров ^1H ЯМР (рисунки 3, 4) были определены характеристические сигналы, в частности, метильной группы фрагмента

CH_3CO (2.50 м.д.). Протоны аннелированного циклогексанового кольца проявились в виде двух мультиплетов в сильнопольной области спектра.

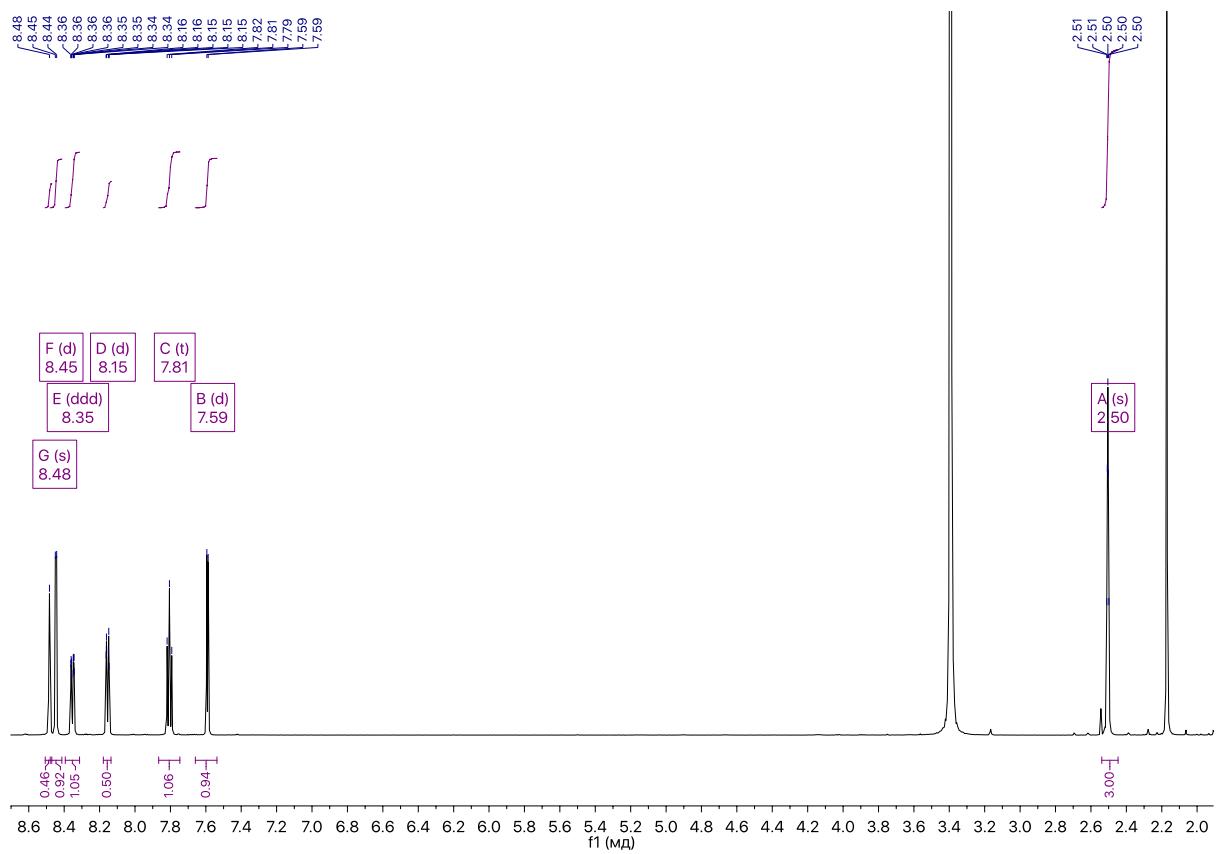


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^1H соединения 5f

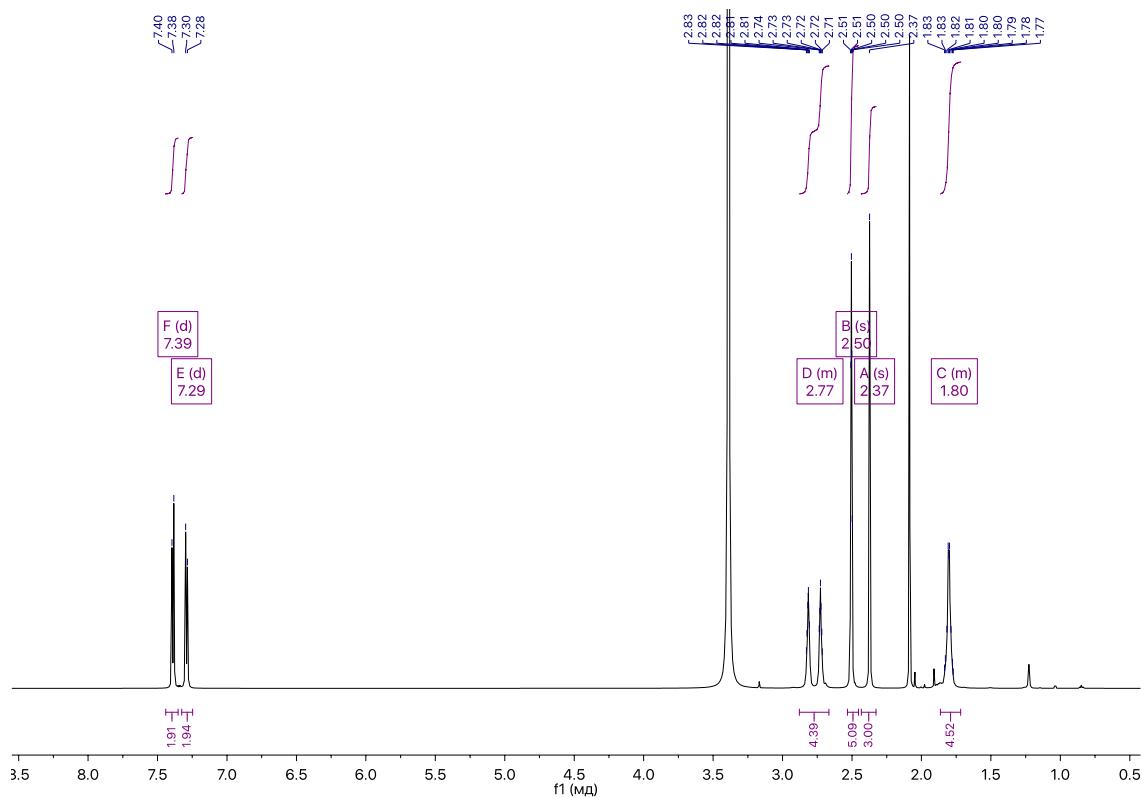


Рисунок 4 – Спектр ЯМР ^1H соединения 5н

На рисунке 5 изображен вид спектра ЯМР ^{13}C на примере производного, содержащего 4-этоксифенильный заместитель. На рисунках 6, 7 показаны основные гетероядерные корреляции $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ прямых и дальних спин-спиновых взаимодействий для производного **5d** и спектры HMQC и HMBC.

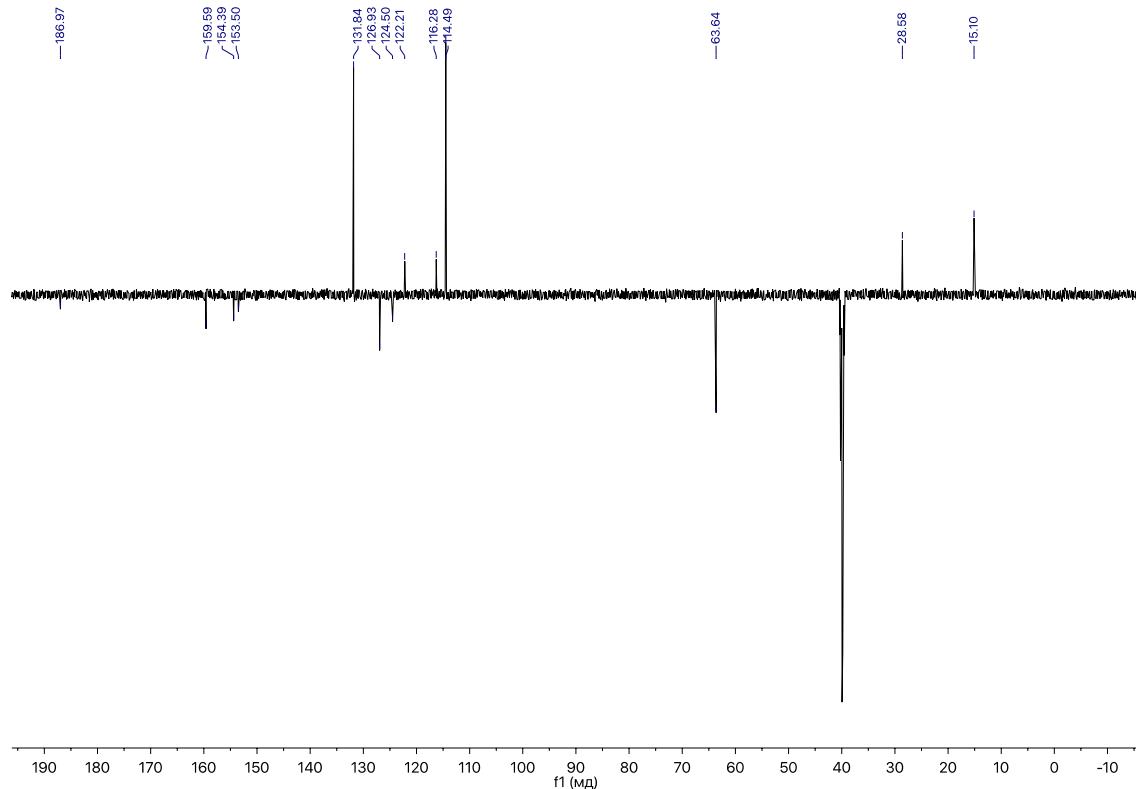


Рисунок 5 – Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5d**

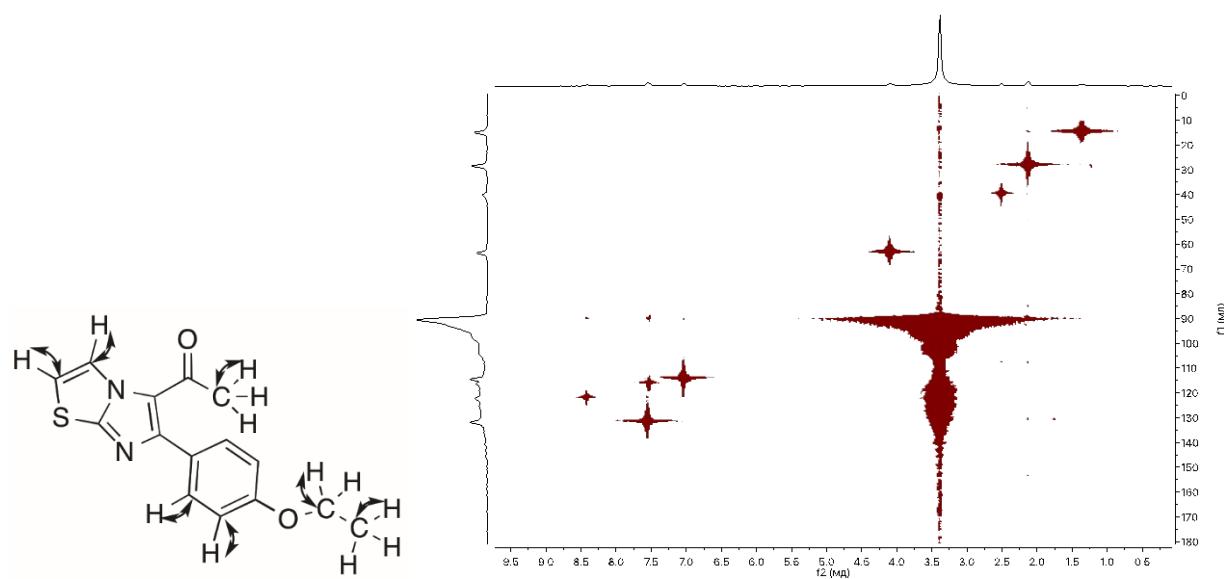


Рисунок 6 – Спектр HMQC соединения **5d**

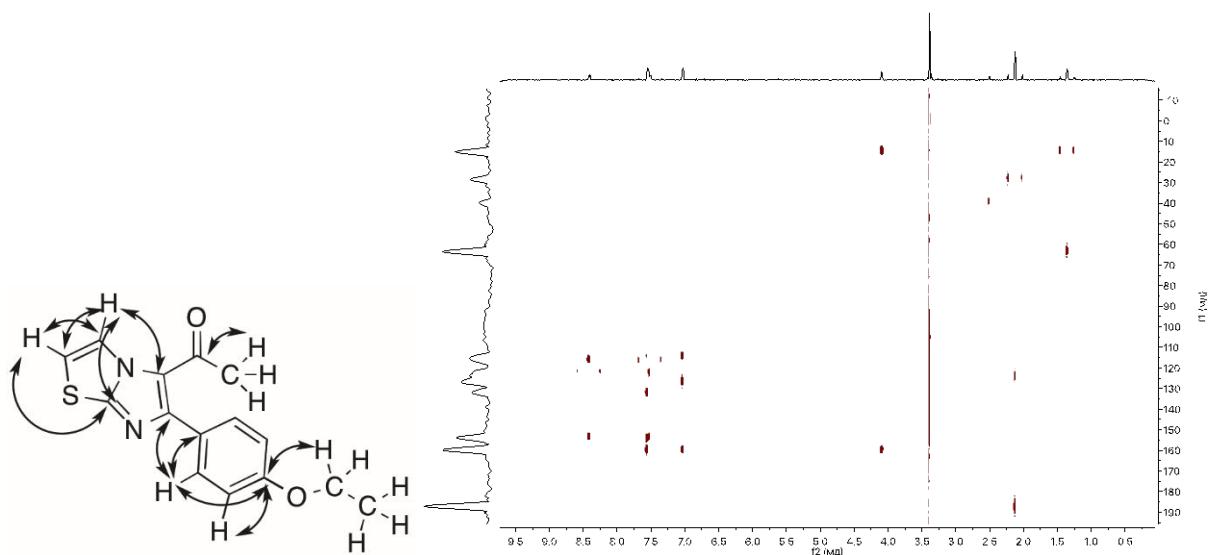


Рисунок 7 – Спектр НМВС соединения **5d**

Для детального изучения особенностей молекулярного строения гетеросистемы имидазо[2,1-*b*]тиазола было получено несколько монокристаллических образцов ацетилированных производных для рентгеноструктурного анализа, результаты которого приведены на рисунках 8 – 11.

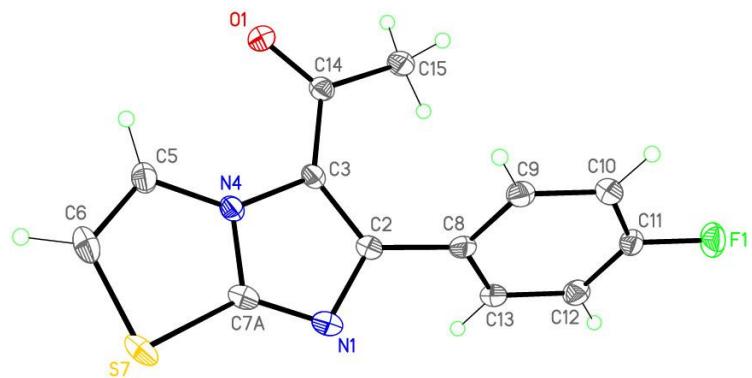


Рисунок 6 – Общий вид молекулы соединения **5g** в кристалле

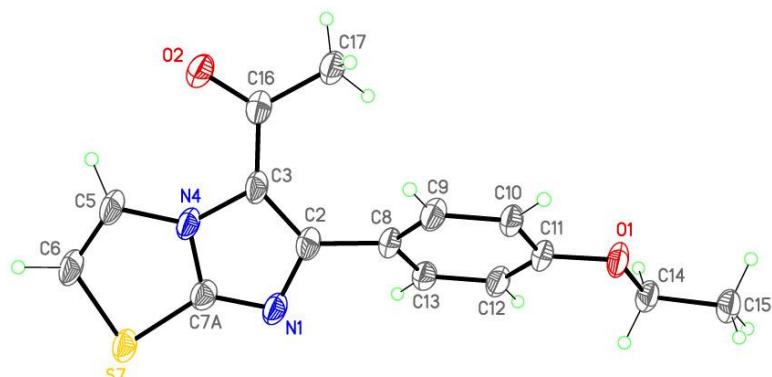


Рисунок 9 – Общий вид молекулы соединения **5d** в кристалле

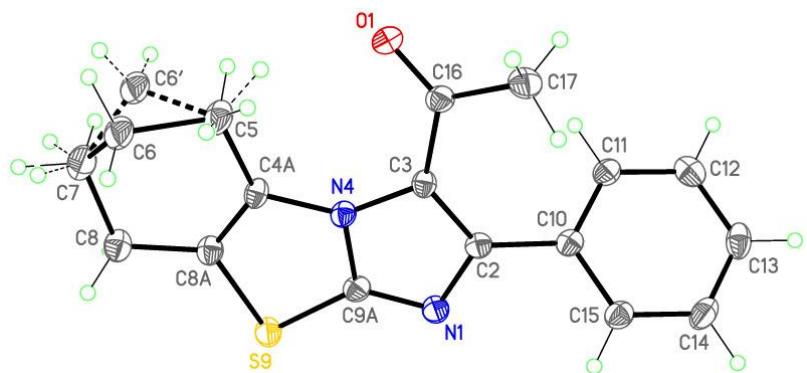


Рисунок 10 – Общий вид молекулы соединения **5j** в кристалле

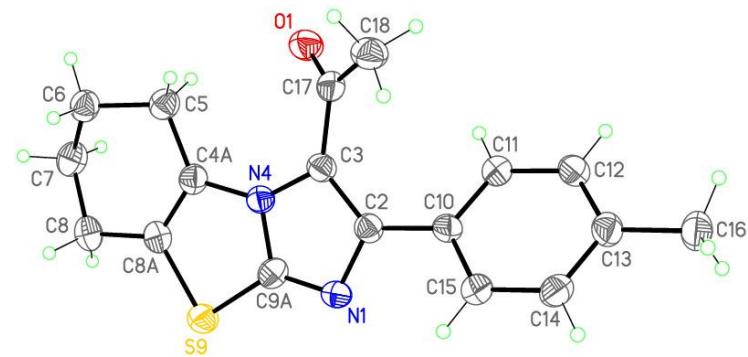
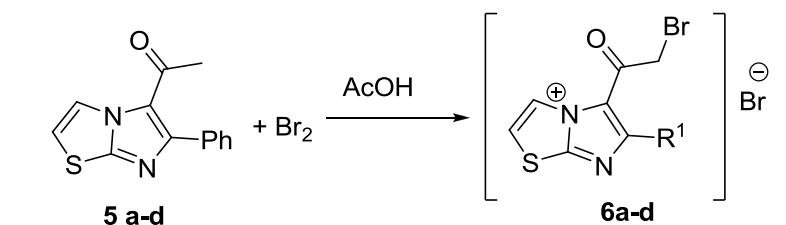


Рисунок 11 – Общий вид молекулы соединения **5n** в кристалле

Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазола **6** был получен с выходом 81% путем бромирования ацилированного производного **5** бромом в уксусной кислоте. Мы распространяли эту методику получения гидробромидов и на другие производные (схема 5). Строение гидробромидов α -бромацетильных производных **6a-d** было доказано при помощи спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

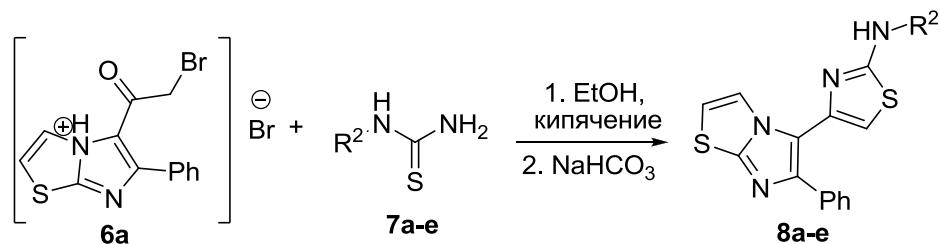
Схема 5



R^1 : a = фенил, b = 4-хлорфенил, c = 3-нитрофенил, d = *p*-толил

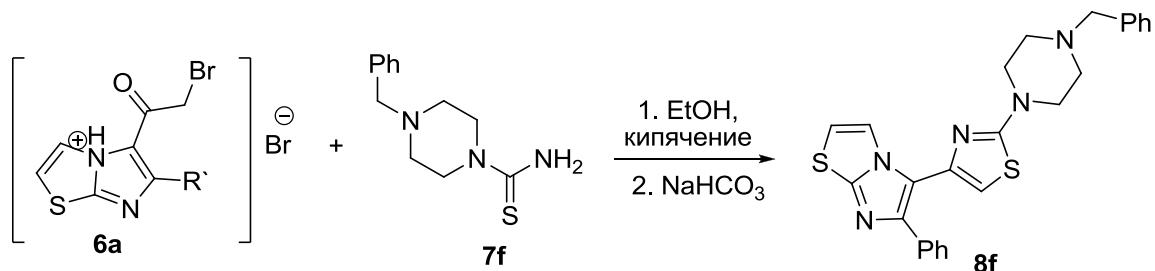
Затем гидробромиды **6** вводили в реакцию с тиомочевинами или тиоамидами **7**, эта стадия явилась завершающей для синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов типа Б. Примеры удавшихся синтезов показаны на схемах 6 – 7.

Схема 6



R²: a = *p*-толил, b = 4-хлорфенил, c = нафталил, d = 4-(оксазол-5-ил)фенил, e = 4-бромфенил

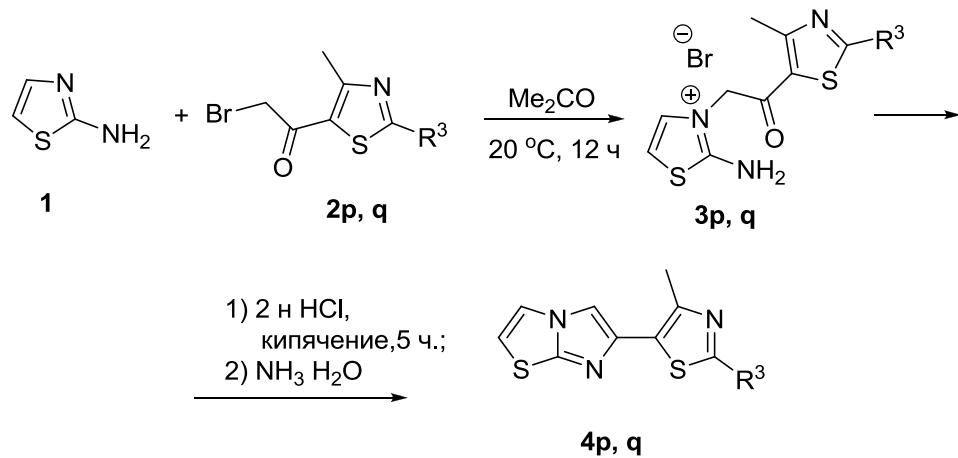
Схема 7



В дальнейшем планировалось ввести гидробромид 6 в реакцию с соответствующим тиоамидом для получения ингибитора ES013, однако, на этой стадии мы изменили схему синтеза.

Для получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазола типа А была разработана и апробирована синтетическая схема 8.

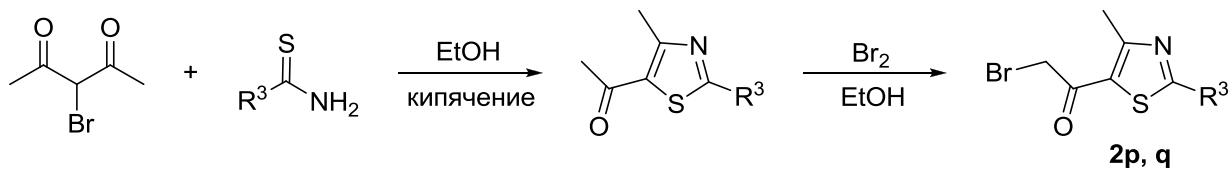
Схема 8



R³: p = фенил, q = *p*-хлорфенил

Необходимые тиазолсодержащие α -бромкетоны строения 2p, q были получены по реакции 3-бромацетилацетона с тиоамидом в этиловом спирте и последующего бромирования (схема 9).

Схема 9



R^3 : p = фенил, q = *p*-хлорфенил

Строение производных имидазо[2,1-*b*]тиазола типа А также было подтверждено при помощи одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии (рисунок 12). К характеристическим сигналам можно отнести химические сдвиги протонов метильной группы в тиазольном заместителе (2.58 м.д.), а также два мультиплета протонов фенильного кольца и самый слабопольный сигнал имидазольного атома водорода (8.08 м.д.).

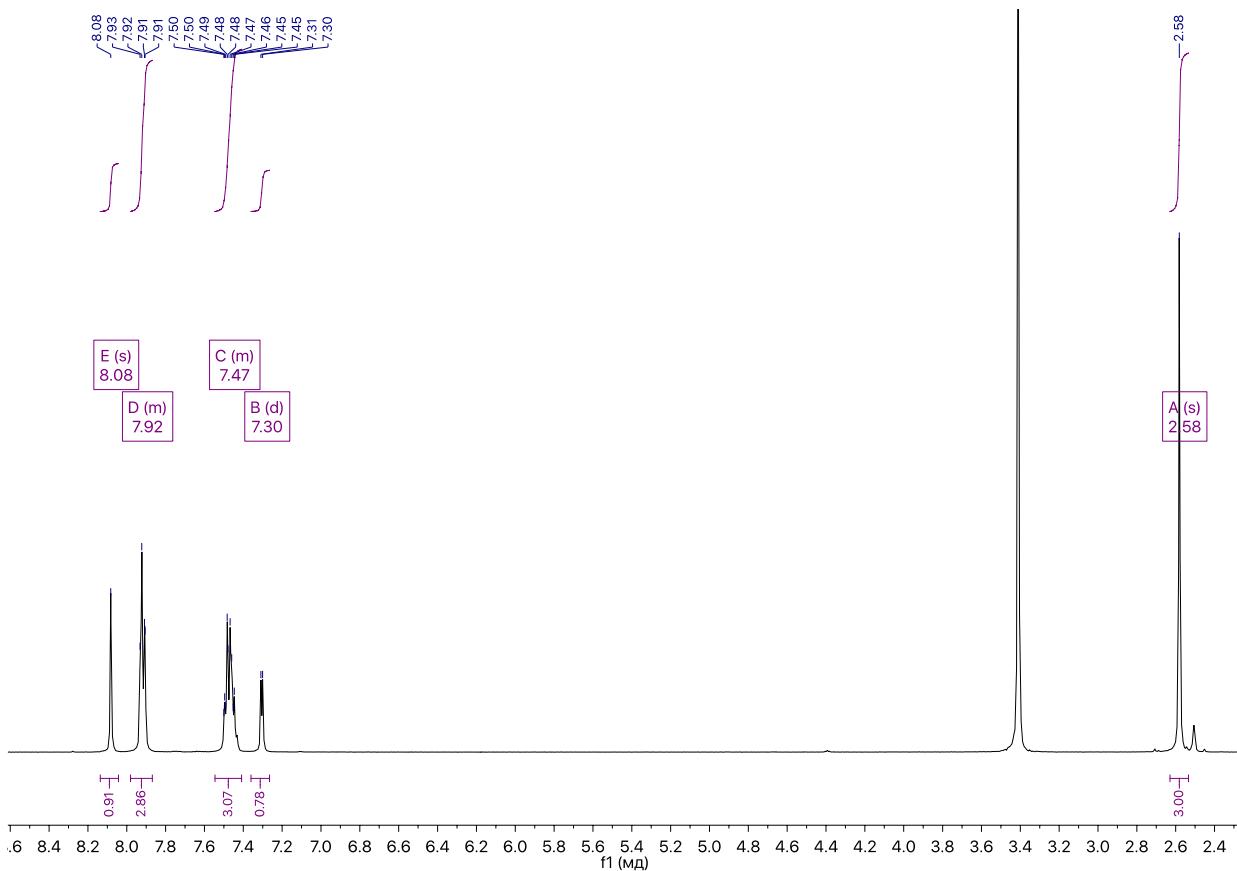


Рисунок 12 – ЯМР ^1H спектр соединения 4р

На рисунке 13 приведен пример спектра ЯМР ^{13}C , из которого отчетливо видно, что число сигналов с отрицательной интенсивностью соответствует количеству четвертичных атомов углерода. Для соотнесения

всех сигналов в спектре со структурой изучаемых соединений были получены HMQC и HMBC-спектры (рисунки 14, 15).

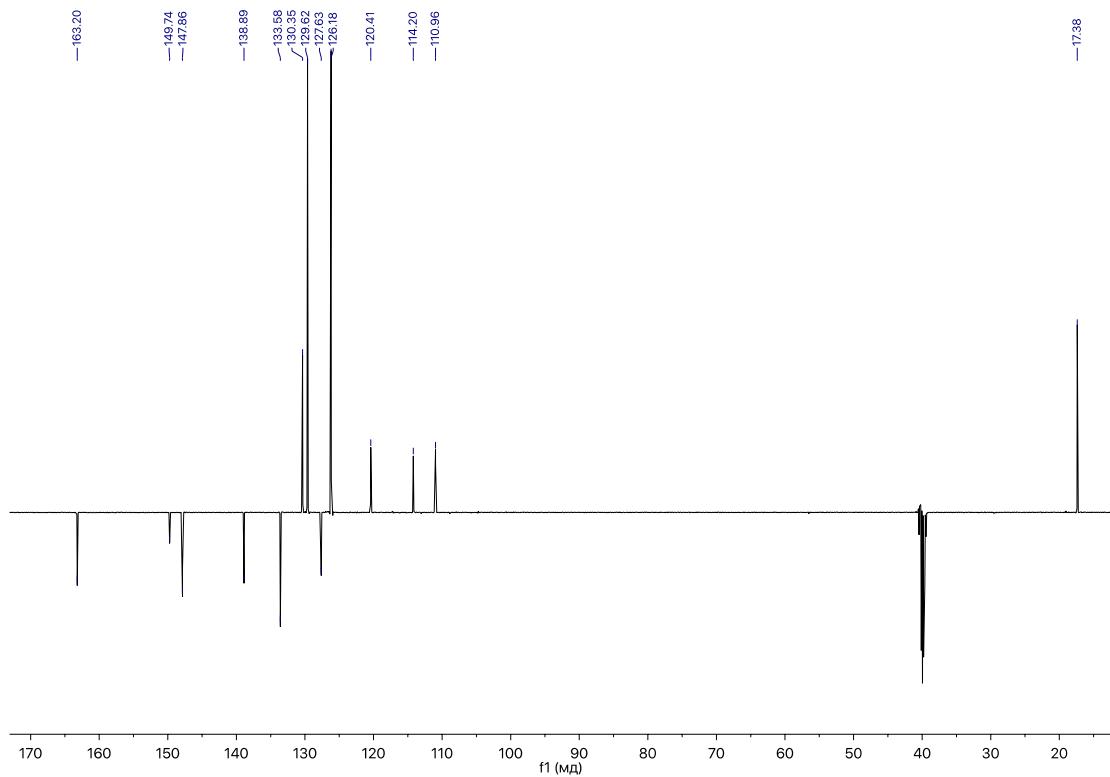


Рисунок 13 – ЯМР ^{13}C спектр соединения 4р

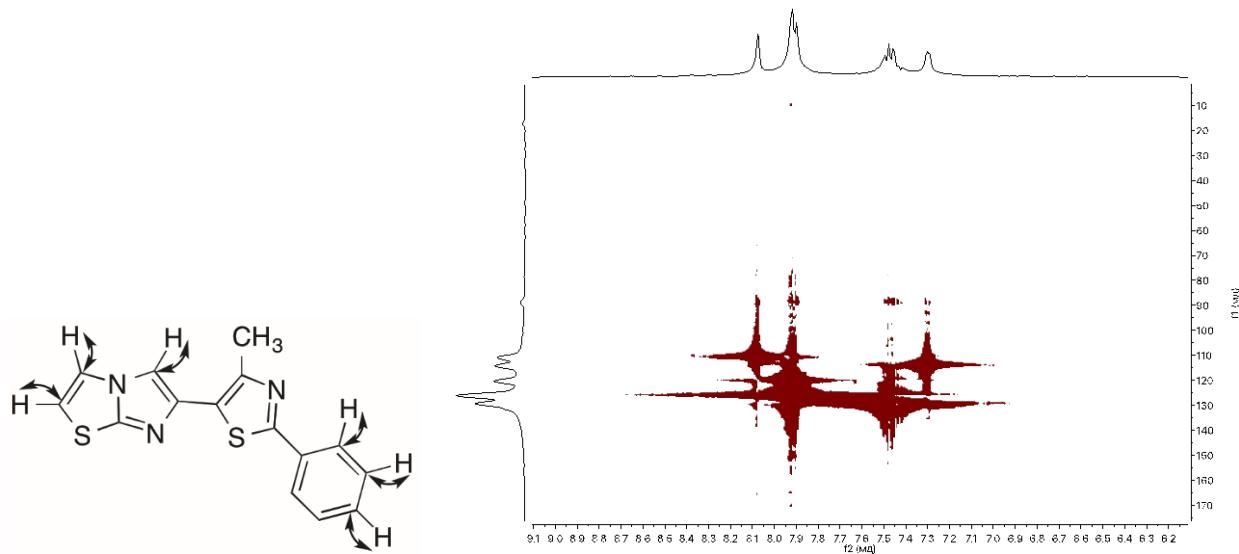


Рисунок 14 – HMQC спектр соединения 4р

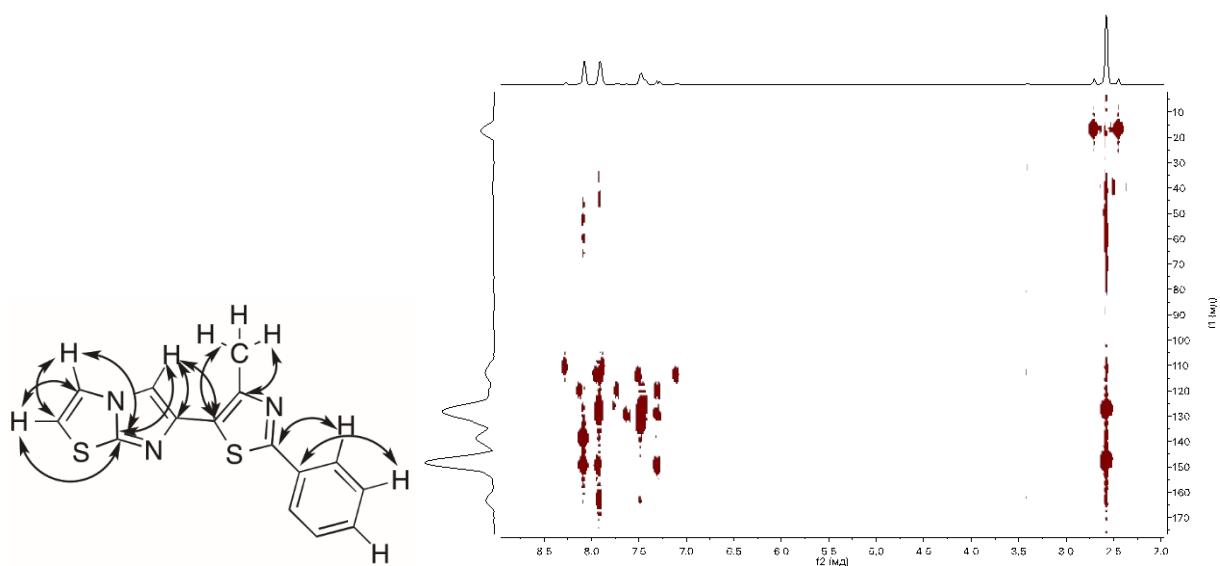


Рисунок 15 – HMBC спектр соединения **4p**

Таким образом, было разработано два универсальных синтетических подхода к получению производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих тиазолный фрагмент в 6-ом – тип А и в 5-ом – тип Б положении. Показана применимость данных подходов для синтеза соединений, содержащих разнообразные заместители. Кроме того, было получено более 25 ранее неописанных соединений: ацилированных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола **5a-i** (9 соединений), 5,6,7,8-тетрагидробензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола **5j-n** (5 соединений), 3-метилимидазо[2,1-*b*]тиазола **5o** (1 соединение); гидробромидов α -бромацетильных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола **6a-d** (4 соединения); производных типа Б **8a-f** (6 соединений) и производных типа А **4p,q** (2 соединения). Для доказательства структуры впервые синтезированных веществ использовались методы ЯМР-спектроскопии и РСА.

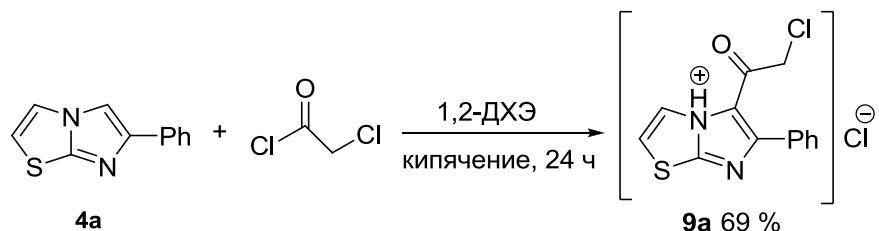
Второй синтетический подход

Во-первых, ранее [153] нами было показано, что циклизации тиазолиевой соли **3а** может осуществляться с использованием дешевого и нетоксичного растворителя – воды с выходом 85%. Замена растворителя оказалась возможной благодаря тому, что полученные соли обладают довольно низкой липофильностью. Учитывая тот факт, что в ходе внутримолекулярной циклизации принимает участие катион тиазолия, полярные молекулы воды благодаря поляризующему действию облегчают данный процесс.

Такая замена растворителя была опробована для большого числа производных имидазо[2,1-*b*]тиазола и в большинстве случаев сопровождалась повышением выхода продукта реакции. Таким образом, можно сделать вывод, что данная модификация может быть распространена на большее число соединений, а ее использование является несомненным преимуществом в особенности при разработке технологии промышленного производства.

Во-вторых, получение α -галогенкарбонильных производных нам удалось осуществить в одну стадию, путем реакции 6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола **4а** с хлорангидридомmonoхлоруксусной кислоты (схема 10).

Схема 10



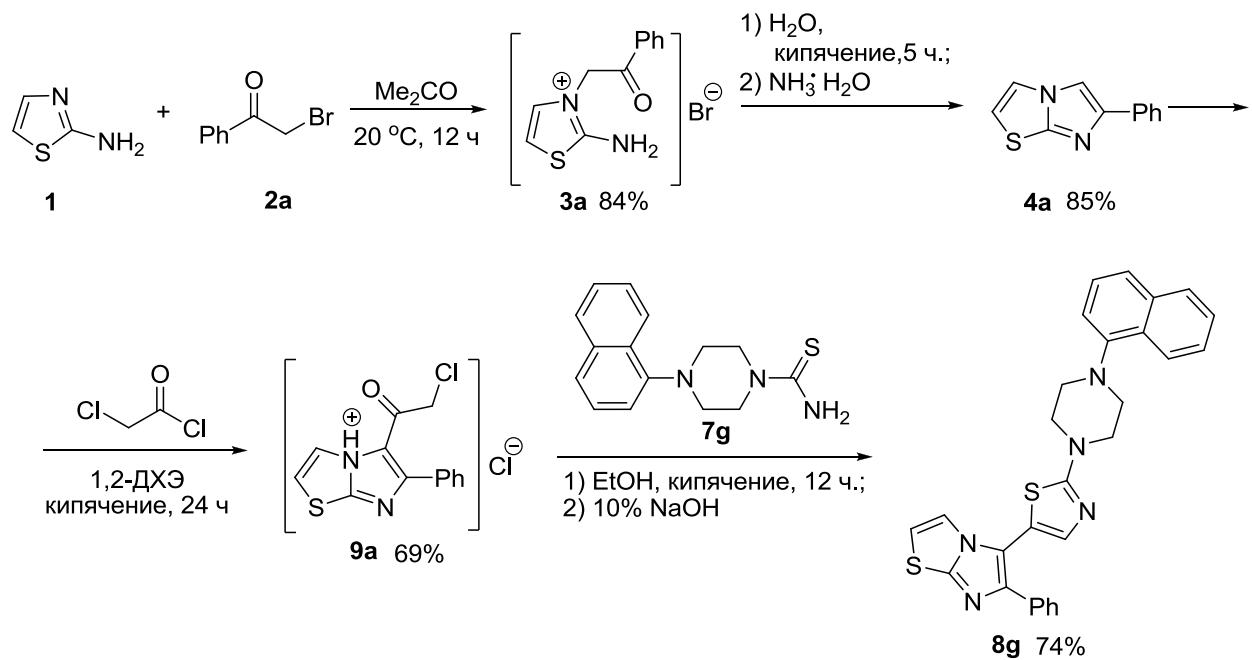
Синтез проводили в разных растворителях: четыреххлористом углероде, 1,2-дихлорэтане и в большом избытке самого хлорангидрида, ход реакции и чистоту продукта контролировали методом ВЭЖХ. Оптимизация условий данной реакции подробно описана в таблице 1. Наилучшие результаты были получены при использовании 1,2-дихлорэтана, двукратного избытка хлорангидрида monoхлоруксусной кислоты и времени синтеза – 24 ч.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции получения α -галогенкарбонильного производного **9a**

№ п/п	Количество 4a , моль	Количество хлорангидрида, моль	Растворитель	Время, ч	Количество продукта в реакционной смеси (по ВЭЖХ), %
1	0.005	0.005	CCl ₄	14	74.2
2	0.005	0.005	CH ₂ Cl ₂	14	66.3
3	0.005	0.005	1,2-ДХЭ	14	82.5
4	0.005	0.050	-	14	79.6
5	0.005	0.005	1,2-ДХЭ	24	85.5
6	0.005	0.007	1,2-ДХЭ	24	87.0
7	0.005	0.010	1,2-ДХЭ	24	89.1

Таким образом, конечный синтетический путь к производному **8g** можно описать следующей схемой 11:

Схема 11

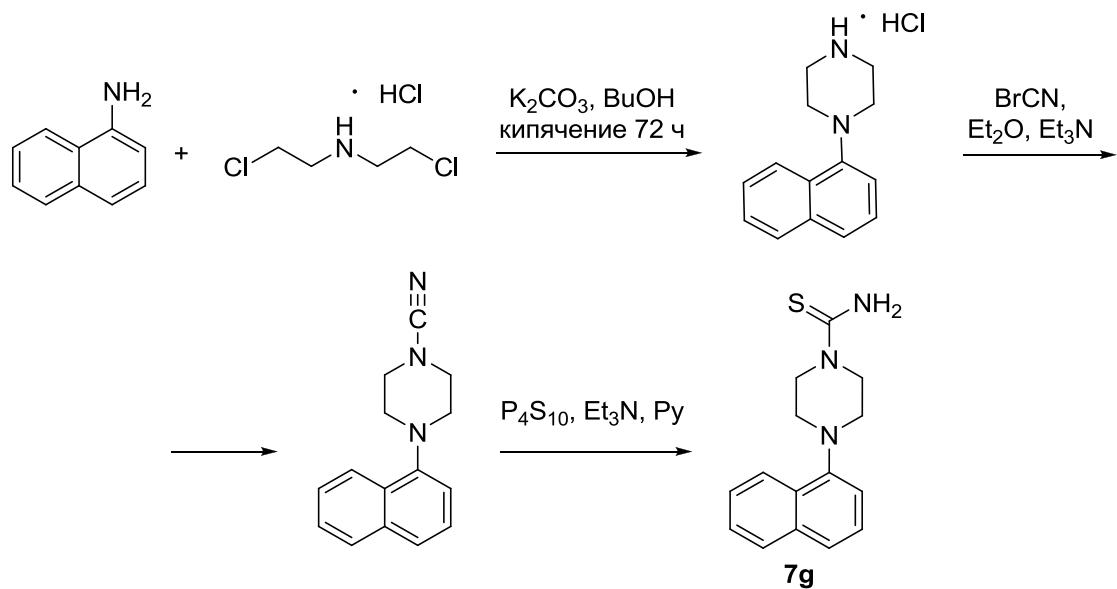


Для разработки принципиальной технологической схемы такой синтетический путь является более предпочтительным, чем первый, ввиду меньшего числа стадий и наличия более выгодной модификации с точки зрения экологии и экономики, при этом используемые изменения не

ухудшают выход целевого продукта. Однако для получения других замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазола более подходящим может оказаться и первый подход, поэтому мы рассмотрели оба способа.

Производное **7g** – 4-(нафтален-1-ил)пиперазин-1-карботиоамид получали в несколько стадий исходя из нафтил-1-амина и гидрохлорида бис(2-хлорэтил)амина, с последующими реакциями цианирования и тиоамидирования (схема 12).

Схема 12



Таким образом, был разработан более экономически и экологически выгодный способ получения ингибитора EGFR-протеинкиназы ES013 в четыре стадии. Положительные стороны именно этого подхода связаны с заменой соляной кислоты на воду, отказом от использования высококоррозионного и токсичного молекулярного брома, а также сокращением числа стадий. Продукт реакции – 5-(2-(4-(нафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол (**8g**) получен с выходом 74 %.

2.2. Биологические испытания ингибитора ES013

Для биологических испытаний было отобрано три производных типа Б – **8d**, **8f** и **8g**, показавших себя наилучшим образом в испытаниях *in silico*. Биологические испытания проводили коллегами из ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН. Результаты оценки противоопухолевой активности приведены на рисунке 16.

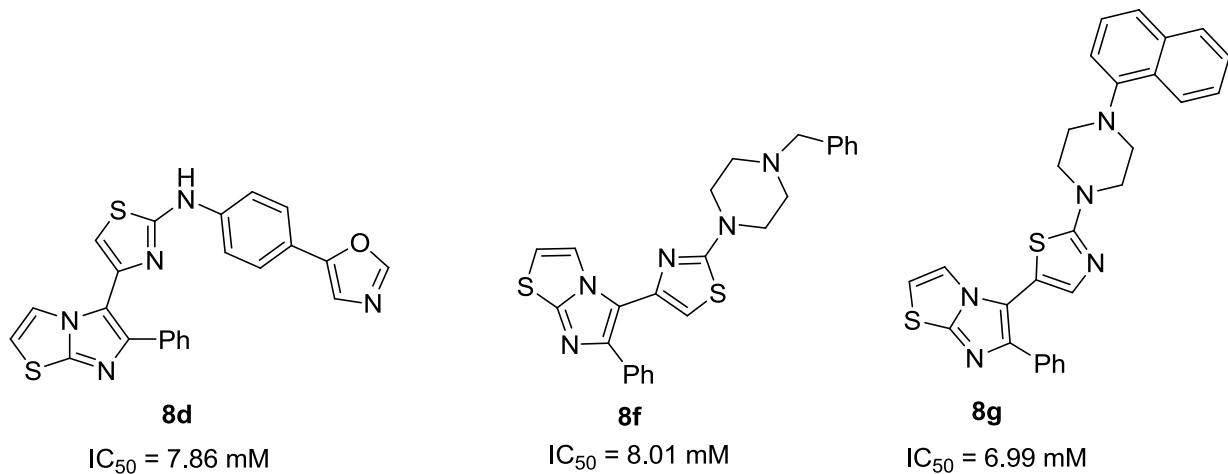


Рисунок 16 – Объекты и результаты биологических испытаний

Оценка противоопухолевой активности указанных соединений проводилась методом МТТ-теста (колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток) на клеточной линии рака А549 (немелкоклеточный рак легкого). Значение концентрации, вызывающее 50%-ое ингибирование роста популяции клеток (IC_{50}), было определено на основе дозозависимой кривой (рисунок 17). Полученное значение $IC_{50} = 6,984 \text{ мкМ}$ говорит о том, что исследуемое соединение действует в микромолярных концентрациях и может быть эффективным противораковым агентом.

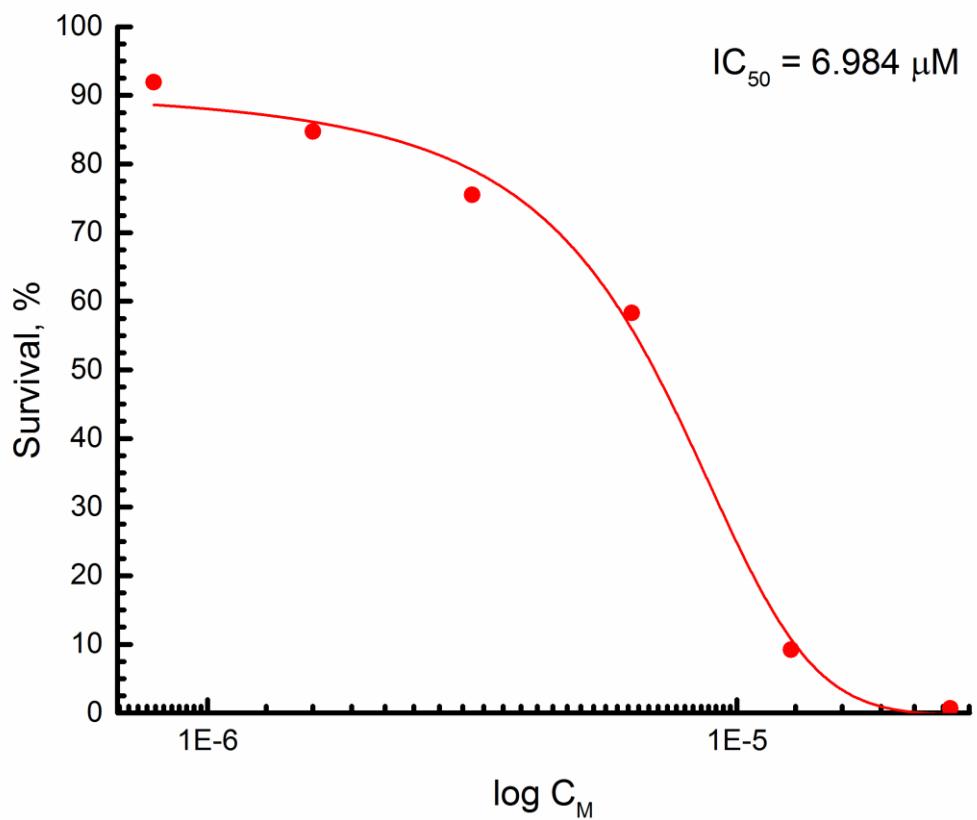


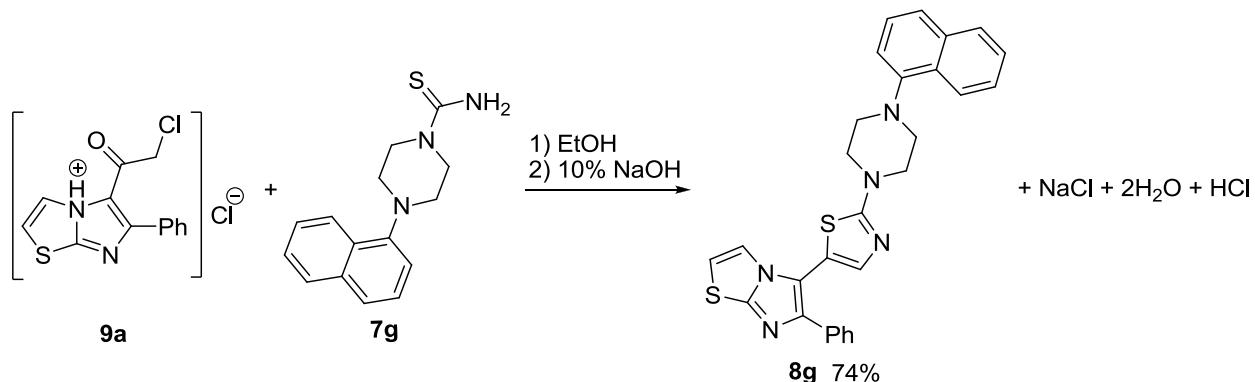
Рисунок 17 – Результаты МТТ-теста. Кривая зависимости доли выживших клеток линии А549 от концентрации ингибитора 8g

2.3. Материальный баланс производства

Составим материальный баланс производства 1 кг ингибитора ES013 с учетом потерь производства 2%. Расчет начнем с последней стадии. Производство ингибитора организовано как периодический процесс.

IV. Стадия: Получение ингибитора ES013

Уравнение реакции:



Исходные данные

Вещество	9a	7g	NaOH	8g	H₂O	NaCl	HCl
Молярная масса, г/моль	313.33	217	40.00	493	18.02	58.44	36.46
Количество по уравнению, моль	1	1	1	1	2	1	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	90.9	97.6	10	94.5	-	-	-
Масса, г	-	-	1000	1000	-	-	-

1. Рассчитаем массу продукта – 5-{2-[4-(нафтален-1-ил)-пиперазин-1-ил]-тиазол-5-ил}-6-фенилимиадзо[2,1-*b*]тиазола **8g** с учетом потерь производства 2%:

$$m_{8g} = \frac{1000}{1 - \frac{2}{100}} = 1020 \text{ г}$$

2. Рассчитаем массу тиоамида **7г** m_{7g} :

$$m_{7g}'' = m_{8g} \cdot \frac{M_{7g}}{M_{8g}} = 1020 \cdot \frac{271}{493} = 561 \text{ г}$$

С учетом 74 %-го выхода продукта тиоамида необходимо:

$$m_{7g}' = \frac{m_{7g}''}{W_{8g}} = \frac{561}{0.74} = 758 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном тиоамиде:

$$m_{7g} = \frac{m_{7g}'}{\omega_{7g}} = \frac{758}{0.976} = 777 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в тиазолиевой соли:

$$m_{7g}^{\text{прим.}} = m_{7g} - m_{7g}' = 777 - 758 = 19 \text{ г}$$

3. Рассчитаем массу непрореагировавшего тиоамида **7г**:

$$m_{7g}^{\text{непр.}} = m_{7g} - m_{7g}'' - m_{7g}^{\text{идет.}} = 777 - 561 - 19 = 197 \text{ г}$$

4. Рассчитаем массу гидрохлорида 2-хлор-1-(6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона **9а**:

$$m_{9a}'' = m_{8g} \cdot \frac{M_{9a}}{M_{8g}} = 1020 \cdot \frac{313.33}{493} = 648 \text{ г}$$

С учетом 74 %-го выхода продукта гидрохлорида понадобится:

$$m_{9a}' = \frac{m_{9a}''}{W_{8g}} = \frac{648}{0.74} = 876 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном гидрохлориде:

$$m_{9a} = \frac{m_{9a}'}{\omega_{9a}} = \frac{876}{0.909} = 964 \text{ г}$$

Масса примесей:

$$m_{9a}^{\text{прим.}} = m_{9a} - m_{9a}' = 964 - 876 = 88 \text{ г}$$

5. Рассчитаем массу непрореагировавшего гидрохлорида **9а**:

$$m_{9a}^{\text{непр.}} = m_{9a} - m_{9a}'' - m_{9a}^{\text{идет.}} = 964 - 648 - 88 = 229 \text{ г}$$

6. Для перевода гидрохлорида производного 6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола **8g** в свободное основание необходимо 1000 г (901 мл, $\rho=1.11 \text{ г/см}^3$) 10 %-го раствора гидроксида натрия. Другими словами, раствор содержит 100 г NaOH и 900 г H₂O.

7. Рассчитаем количество выделившейся воды. По уравнению выделяется 2 моль H₂O:

$$m_{H_2O} = m_{8g} \cdot \frac{2 \cdot M_{H_2O}}{M_{8g}} = 1020 \cdot \frac{2 \cdot 18.02}{493} = 74 \text{ г}$$

С учетом воды, содержащейся в растворе гидроксида натрия, получим:

$$m_{H_2O} = 74 + 900 = 974 \text{ г}$$

8. Рассчитаем массу выделившегося хлорида натрия:

$$m_{NaCl} = m_{8g} \cdot \frac{M_{NaCl}}{M_{8g}} = 1020 \cdot \frac{58.44}{493} = 121 \text{ г}$$

9. Рассчитаем массу выделившегося хлористого водорода:

$$m_{HCl} = m_{8g} \cdot \frac{M_{HCl}}{M_{8g}} = 1020 \cdot \frac{36.46}{493} = 76 \text{ г}$$

10. Рассчитаем массу непрореагировавшего NaOH:

$$n_{NaOH} = \frac{m_{NaOH}}{M_{NaOH}} = \frac{100}{40} = 2.5 \text{ моль}$$

$$n_{NaCl} = \frac{m_{NaCl}}{M_{NaCl}} = \frac{121}{58.44} = 2.1 \text{ моль}$$

$$n_{NaOH}^{nep.} = I_{NaOH} \cdot (n_{NaOH} - n_{NaCl}) = 40 \cdot (2.5 - 2.1) = 16 \text{ г}$$

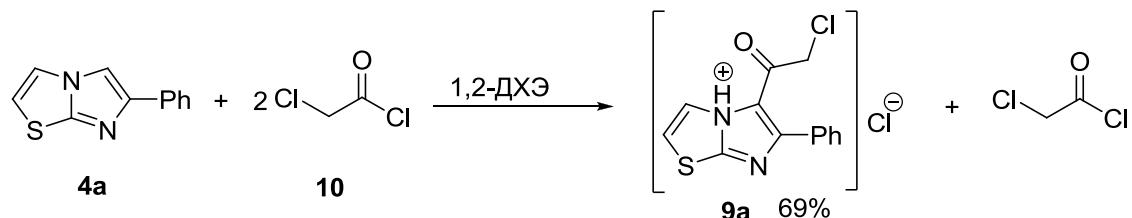
11. Составим таблицу материального баланса:

Таблица 2. Материальный баланс реакционного узла стадии получения ингибитора ES013

Статьи прихода			Статьи расхода		
Статья	<i>m</i> , г	ω , %	Статья	<i>m</i> , г	ω , %
Гидрохлорид 9a	876	31.96	Ингибитор ES013 8g	1020	37.23
Примеси 9a	88	3.21	Гидрохлорид 9a	229	8.36
Тиоамид 7g	758	27.65	Примеси 9a	88	3.21
Примеси 7g	19	0.69	Тиоамид 7g	197	7.19
NaOH	100	3.65	Примеси 7g	19	0.69
H ₂ O	900	32.83	NaCl	121	4.42
			NaOH	16	0.58
			H ₂ O	974	35.55
			HCl	76	2.77
Итого:	2741	99.99	Итого:	2740	100.00

III. Стадия: Получение α -хлорацетильного производного

Уравнение реакции:



Исходные данные

Вещество	4a	10	9a
Молярная масса, г/моль	200.39	112.94	313.33
Количество по уравнению, моль	1	2	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	96.7	98.0	90.9
Масса, г	-	-	964

1. Рассчитаем массу продукта – гидрохлорида 2-хлор-1-(6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона **9a** с учетом потерь производства 2%:

$$m_{9a} = \frac{964}{1 - \frac{2}{100}} = 984 \text{ г}$$

2. Рассчитаем массу 6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазола **4a** m_{4a} :

$$m_{4a}'' = m_{9a} \cdot \frac{M_{4a}}{M_{9a}} = 984 \cdot \frac{200.39}{313.33} = 629 \text{ г}$$

С учетом 69 %-го выхода продукта 6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазола необходимо:

$$m_{4a}' = \frac{m_{4a}''}{W_{4a}} = \frac{629}{0.69} = 912 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном 6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазоле:

$$m_{4a} = \frac{m_{4a}'}{\omega_{4a}} = \frac{912}{0.967} = 943 \text{ г}$$

Масса примесей:

$$m_{4a}^{prim.} = m_{4a} - m_{4a}' = 943 - 912 = 31 \text{ г}$$

3. Рассчитаем массу непрореагировавшего 6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазола:

$$m_{4a}^{nep.} = m_{4a} - m_{4a}'' - m_{4a}^{i\delta\dot{e}\dot{\imath}} = 943 - 629 - 31 = 283 \text{ г}$$

4. Рассчитаем массу α -хлорангидрида монохлорукусусной кислоты **10** m_{10} :

$$m_{10}'' = m_{9a} \cdot \frac{M_{10}}{M_{9a}} = 984 \cdot \frac{112.94}{313.33} = 355 \text{ г}$$

С учетом 69 %-го выхода продукта α -хлорангидрида монохлорукусусной кислоты необходимо:

$$m_{10}' = \frac{m_{10}''}{W_{9a}} = \frac{355}{0.69} = 514 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном α -хлорангидриде:

$$m_{10} = \frac{m'_{10}}{\omega_{10}} = \frac{514}{0.98} = 524 \text{ г}$$

Масса примесей:

$$m_{10}^{\text{ прим.}} = m_{10} - m'_{10} = 524 - 514 = 10 \text{ г}$$

По методике α -хлорангидрида берется в двукратном избытке. Таким образом, его необходимо 1048 г (738 мл, $\rho=1.420 \text{ г/см}^3$), содержание примесей – 20 г.

5. Рассчитаем массу непрореагировавшего α -хлорангидрида монохлоруксусной кислоты:

$$m_{10}^{\text{ непр.}} = m_{10} - m''_{10} - m_{10}^{\text{ идёт}} = 524 - 355 - 10 = 159 \text{ г}$$

1 Моль данного реагента не расходуется в реакции, поэтому конечное количество непрореагировавшего ангидрида $(159 + 514) = 673 \text{ г}$.

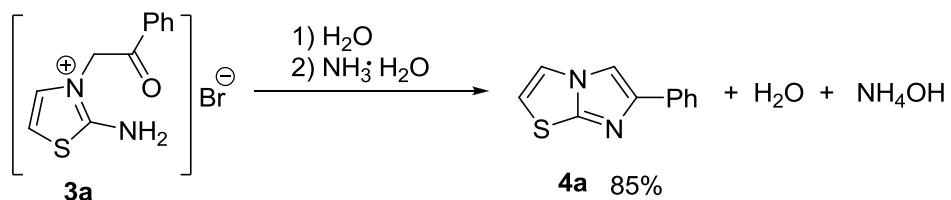
6. Составим таблицу материального баланса:

Таблица 3. Материальный баланс реакционного узла стадии получения гидрохлорида 2-хлор-1-(6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона

Статьи прихода			Статьи расхода		
Статья	<i>m</i> , г	ω , %	Статья	<i>m</i> , г	ω , %
6-Фенилимидаzo[2,1- <i>b</i>]тиазол 4a	912	45.81	Гидрохлорид 9a	984	49.42
Примеси 4a	31	1.56	6-Фенилимидаzo[2,1- <i>b</i>]тиазол 4a	283	14.21
α -Хлорангидрид 10	1028	51.63	Примеси 4a	31	1.56
Примеси 10	20	1.00	α -Хлорангидрид 10	673	33.80
			Примеси 10	20	1.00
Итого:	1991	100.00	Итого:	1991	99.99

II. Стадия: Циклизация

Уравнение реакции:



Исходные данные

Вещество	3a	NH₃·H₂O	4a	H₂O	NH₄OH
Молярная масса, г/моль	299.19	35.05	200.39	18.02	97.95
Количество по уравнению, моль	1	1	1	1	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	96.5	25	96.7	-	-
Масса, г	-	480	943	-	-

1. Рассчитаем массу продукта – 6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола **4a** с учетом потерь производства 2%:

$$m_{4a} = \frac{943}{1 - \frac{2}{100}} = 962 \text{ г}$$

2. Рассчитаем массу тиазолиевой соли **3a** m_{3a} :

$$m_{3a}'' = m_{4a} \cdot \frac{M_{3a}}{M_{4a}} = 962 \cdot \frac{299.19}{200.39} = 1436 \text{ г}$$

С учетом 85 %-го выхода продукта тиазолиевой соли необходимо:

$$m_{3a}' = \frac{m_{3a}''}{W_{4a}} = \frac{1436}{0.85} = 1689 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходной тиазолиевой соли:

$$m_{3a} = \frac{m_{3a}'}{\omega_{3a}} = \frac{1689}{0.965} = 1750 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в тиазолиевой соли:

$$m_{3a}^{prim} = m_{3a} - m_{3a}' = 1750 - 1689 = 61 \text{ г}$$

3. Рассчитаем массу непрореагировавшей тиазолиевой соли 3а:

$$m_{3a}^{непр.} = m_{3a} - m_{3a}^{//} - m_{3a}^{i\ddot{o}dei} = 1750 - 1436 - 61 = 254 \text{ г}$$

4. Для перевода гидробромида 6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазола в свободное основание необходимо 480 г (491 мл, $\rho=0.978 \text{ г/см}^3$) 25 %-го раствора аммиака. Другими словами, раствор содержит 120 г NH_3 и 360 г H_2O .

5. Рассчитаем количество выделившейся воды:

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = m_{4a} \cdot \frac{M_{\text{H}_2\text{O}}}{M_{4a}} = 962 \cdot \frac{18.02}{200.39} = 87 \text{ г}$$

С учетом воды, содержащейся в растворе аммиака, получим:

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = 87 + 360 = 447 \text{ г}$$

6. Рассчитаем массу выделившегося бромида аммония:

$$m_{\text{NH}_4\text{Br}} = m_{4a} \cdot \frac{M_{\text{NH}_4\text{Br}}}{M_{4a}} = 962 \cdot \frac{97.95}{200.39} = 470 \text{ г}$$

7. Рассчитаем массу непрореагировавшего аммиака:

$$n_{\text{NH}_3} = \frac{m_{\text{NH}_3}}{M_{\text{NH}_3}} = \frac{120}{17.03} = 7 \text{ моль}$$

$$n_{\text{NH}_4\text{Br}} = \frac{m_{\text{NH}_4\text{Br}}}{M_{\text{NH}_4\text{Br}}} = \frac{470}{97.95} = 5 \text{ моль}$$

$$m_{\text{NH}_3}^{непр.} = I_{\text{NH}_3} \cdot (n_{\text{NH}_3} - n_{\text{NH}_4\text{Br}}) = 17.03 \cdot (7 - 5) = 35 \text{ г}$$

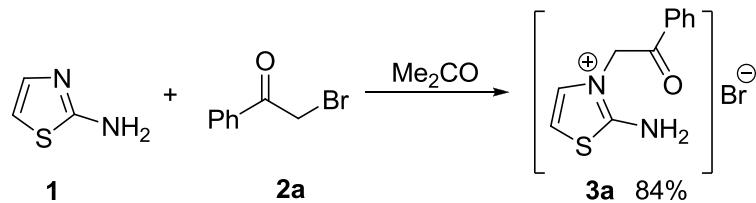
8. Составим таблицу материального баланса:

Таблица 4. Материальный баланс реакционного узла стадии циклизации

Статьи прихода			Статьи расхода		
Статья	<i>m</i> , г	ω , %	Статья	<i>m</i> , г	ω , %
Тиазолиевая соль 3a	1750	78.48	6-Фенилимидаzo[2,1- <i>b</i>]тиазол 4a	962	43.15
NH ₃	120	5.38	Тиазолиевая соль 3a	254	11.40
H ₂ O	360	16.14	Примеси 3a	61	2.74
			H ₂ O	447	20.05
			NH ₃	35	1.57
			NH ₄ Br	470	21.09
Итого:	2230	100.00	Итого:	2229	100.20

I. Стадия: Кватернизация

Уравнение реакции:



Исходные данные

Вещество	1	2a	3a
Молярная масса, г/моль	100.14	199.05	299.19
Количество по уравнению, моль	1	1	1
Содержание основного вещества (по паспорту или данным ВЭЖХ), %	97.0	99.0	96.5
Масса, г	-	-	1750

1. Рассчитаем массу продукта – тиазолиевой соли **3a** с учетом потерь производства 2%:

$$m_{3a} = \frac{1750}{1 - \frac{2}{100}} = 1786 \text{ г}$$

2. Рассчитаем массу 2-аминотиазола **1** m_1 :

$$m_1'' = m_{3a} \cdot \frac{M_1}{M_{3a}} = 1786 \cdot \frac{100.14}{299.19} = 598 \text{ г}$$

С учетом 84 %-го выхода продукта 2-аминотиазола необходимо:

$$m_1' = \frac{m_1''}{W_{3a}} = \frac{598}{0.84} = 712 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном 2-аминотиазоле:

$$m_1 = \frac{m_1'}{\omega_1} = \frac{712}{0.97} = 734 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в 2-аминотиазоле:

$$m_1^{\text{ прим.}} = m_1 - m_1' = 734 - 712 = 22 \text{ г}$$

3. Рассчитаем массу непрореагировавшего 2-аминотиазола:

$$m_1^{\text{непр.}} = m_1 - m_1'' - m_1^{\text{ идёт}} = 734 - 598 - 22 = 114 \text{ г}$$

4. Рассчитаем массу фенацилбромида **2а** m_2 :

$$m_2'' = m_{3a} \cdot \frac{M_2}{M_{3a}} = 1786 \cdot \frac{199.05}{299.19} = 1188 \text{ г}$$

С учетом 84 %-го выхода продукта фенацилбромида необходимо:

$$m_2' = \frac{m_2''}{W_{3a}} = \frac{1188}{0.84} = 1414 \text{ г}$$

С учетом примесей в исходном фенацилбромиде:

$$m_2 = \frac{m_2'}{\omega_2} = \frac{1414}{0.99} = 1428 \text{ г}$$

Масса примесей, содержащихся в фенацилбромиде:

$$m_2^{\text{ прим.}} = m_2 - m_2' = 1428 - 1414 = 14 \text{ г}$$

5. Рассчитаем массу непрореагировавшего фенацилбромида:

$$m_2^{\text{непр.}} = m_2 - m_2'' - m_2^{\text{ идёт}} = 1428 - 1188 - 14 = 226 \text{ г}$$

6. Составим таблицу материального баланса:

Таблица 5. Материальный баланс реакционного узла стадии кватернизации

Статьи прихода			Статьи расхода		
Статья	<i>m</i> , г	ω , %	Статья	<i>m</i> , г	ω , %
2-Аминотиазол 1	712	32.93	Тиазолиевая соль 3a	1786	82.61
Примеси 1	22	1.02	2-Аминотиазол 1	114	5.27
Фенацилбромид 2a	1414	65.40	Примеси 1	22	1.02
Примеси 2a	14	0.65	Фенацилбромид 2a	226	10.45
			Примеси 2a	14	0.65
Итого:	2162	100.00	Итого:	2162	100.00

2.4. Разработка принципиальной технологической схемы производства ингибитора ES013

I. Стадия: Кватернизация

Растворы тиазол-2-амина в ацетоне из емкости Е-1 и фенацилбромида в ацетоне из емкости Е-2 поступают в реактор Р-1, снабженный мешалкой. Реакционная смесь перемешивается в течение 12 часов при комнатной температуре. После этого суспензия при помощи насоса Н-1 подается на друк-фильтр Ф-1, при помощи которого отфильтровывается, промывается ацетоном и просушивается осадок фенацилиевой соли. Маточный раствор направляется на регенерацию ацетона.

II. Стадия: Циклизация

Просушенная фенацилиевая соль поступает на стадию циклизации в реактор Р-2, снабженный паровой рубашкой и обратным холодильником, куда затем подается вода из емкости Е-4, и реакционная смесь кипятится в течение 5 ч. После окончания указанного времени к горячему раствору добавляется 25%-ный раствор аммиака из емкости Е-5. После охлаждения суспензия имидазотиазола при помощи насоса Н-2 подается на друк-фильтр Ф-2, где отделяется твердый продукт, промывается водой и поступает на перекристаллизацию в кристаллизатор К-1, снабженный механической мешалкой и рубашкой с хладагентом. Маточный раствор поступает на утилизацию. Очистка имидазотиазола перекристаллизацией проводится в горячем этиловом спирте, поступающем в кристаллизатор из емкости Е-6 и подогреваемом в теплообменнике Т-1. После охлаждения осадок отфильтровывается на друк-фильтре Ф-3, тщательно просушивается в сушилке С-1 и подается на следующую стадию. Этанол после перекристаллизации направляется на регенерацию.

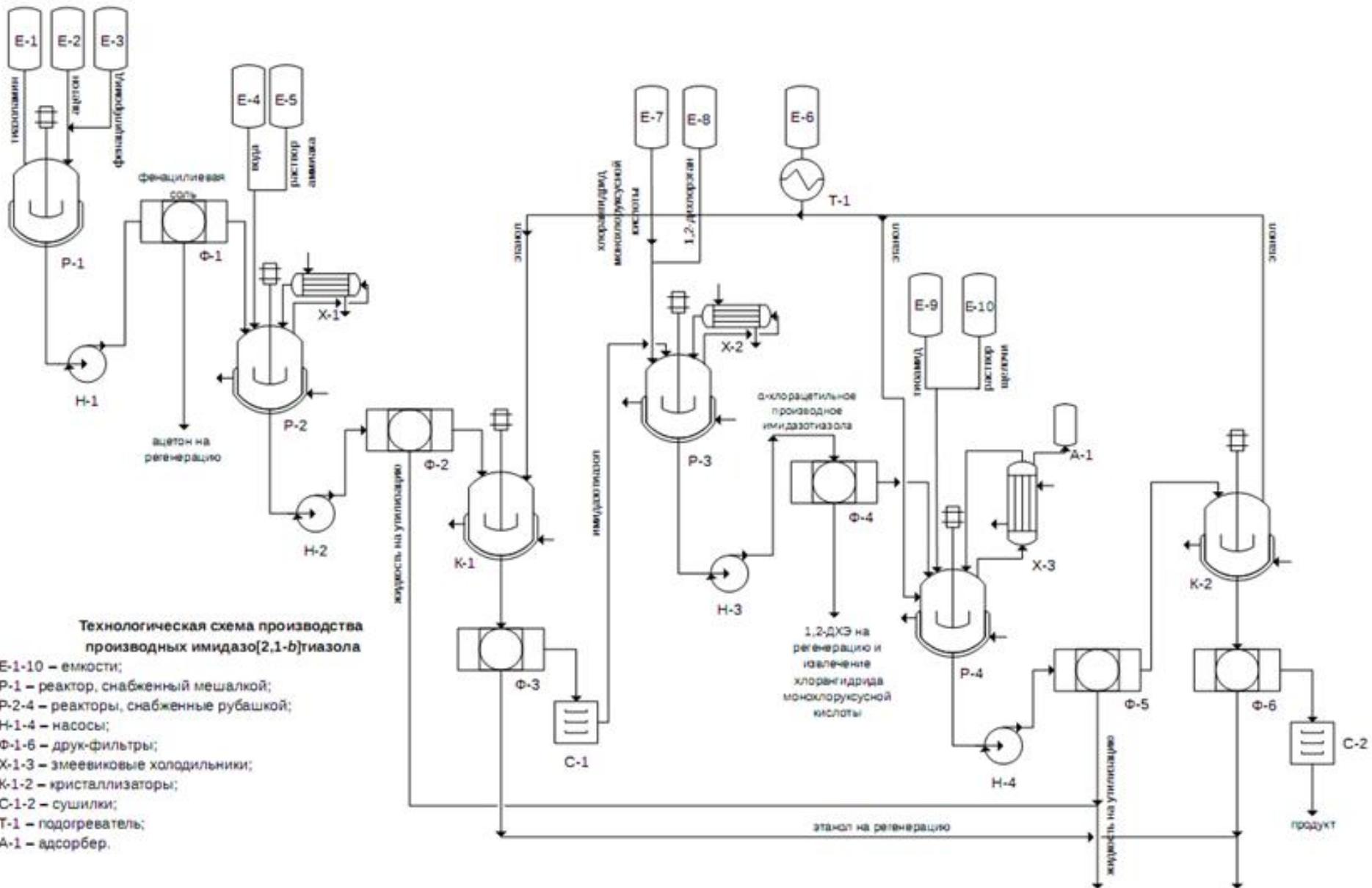
III. Стадия: Получение α -хлорацетильного производного

Сухой имидазотиазол подается в реактор Р-3, снабженный рубашкой и обратным холодильником, туда же из емкостей Е-7 и Е-8 поступает хлорангидридmonoхлоруксусной кислоты и 1,2-дихлорэтан соответственно. Реакционная смесь кипятится в течение 24 ч. Затем после охлаждения при помощи друк-фильтра Ф-4 отфильтровывается твердый продукт α -хлоркарбонильного производного имидазотиазола, промывается 1,2-дихлорэтаном и тщательно просушивается. Маточный раствор направляется на регенерацию растворителя и извлечение хлорангидрида monoхлоруксусной кислоты.

IV. Стадия: Получение ингибитора ES013

В реактор Р-4, снабженный рубашкой, обратным холодильником Х-3 и адсорбераом с хлоридом кальция А-1, подается α -хлоркарбонильное производное имидазотиазола, 4-(нафтален-1-ил)пиперазин-1-карботиоамид из емкости Е-9 и этанол из емкости Е-6 и реакционная смесь кипятится в течение 12 ч. После окончания указанного времени к горячему раствору добавляется 10%-ный раствор гидроксида натрия из емкости Е-10, реакционная смесь охлаждается и подается насосом Н-4 на друк-фильтр Ф-5, где отфильтровывается продукт, промывается водой и отправляется на перекристаллизацию. Маточный раствор объединяется с маточным раствором стадии циклизации и отправляется на утилизацию. Перекристаллизация ингибитора проводится в кристаллизаторе К-2, снабженном мешалкой и рубашкой с хладагентом, при помощи горячего спирта из емкости Е-6. После охлаждения суспензии осадок отфильтровывается на друк-фильтре Ф-6 и сушится в сушилке С-2. Этанол после перекристаллизации направляется на регенерацию совместно с этанолом 2-ой стадии.

Принципиальная технологическая схема представлена на рисунке 18.



3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты, вспомогательные материалы и оборудование

Ход реакций и чистоту целевых продуктов оценивали посредством тонкослойной хроматографии с применением пластинок с закрепленным слоем марки «Силуфол». В качестве элюентов применялись смеси растворителей следующих составов: этанол : толуол 1 : 4 и 1 : 9; изопропанол : четыреххлористый углерод 3 : 97, этилацетат : гептан 2 : 3 и 1 : 1. Обнаружение веществ (проявление пятен) проводили в парах йода, в концентрированном растворе перманганата калия и при УФ-облучении.

Температуры плавления определены в блоке.

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr и в растворе четыреххлористого углерода.

Хроматографический анализ проводили на хроматографе «Agilent 1220 м» с спектрофотометрическим детектором на колонке ZORBAX C-18; элюент представляет собой смесь ацетонитрила и воды в соотношении 8 : 2; скорость потока 1 мл/мин. Обработка данных проводилась с применением программы OpenLab.

Результаты ЯМР спектроскопии получены при комнатной температуре вдейтерированном диметилсульфоксиде на спектрометре Bruker Avance с рабочей частотой 600 МГц для ядер ^1H и 151 МГц для ядер ^{13}C . В качестве стандарта использовался тетраметилсилан, сигналы химических сдвигов приведены в миллионных долях.

Рентгеноструктурные данные получены при комнатной температуре на дифрактометре Bruker APEX-II CCD (Mo K α – излучение), а также на дифрактометре MAR CCD (синхронное излучение). Первичная обработка экспериментальных данных проводилась с применением комплекса программ WinGX 98, а последующие расчеты – с использованием комплекса программ SHELX. Графическое изображение молекул выполнено с использованием программы ORTEP-32.

3.2. Подготовка растворителей

Ацетон

Для удаления воды 1 л ацетона кипятили в колбе с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой над прокаленным хлоридом кальция (120 г) течение 5 часов, затем перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип.}} = 56.2^{\circ}\text{C}$, $d^{25} = 0.7899$, $n_{20}^D = 1.3591$.

Этанол

Для удаления воды к 1 л этилового спирта добавляли 7 г металлического натрия и 25 г диэтилового эфира щавелевой кислоты, кипятили в колбе с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой кипячения в течение 2 ч. Затем перегоняли при атмосферном давлении. $T_{\text{кип.}} = 78.3^{\circ}\text{C}$, $d^{25} = 0.7893$, $n_{20}^D = 1.3611$.

Другие растворители, реагенты и вспомогательные вещества производства фирм Acros Organics, Merck и Sigma–Aldrich использовали без дополнительной очистки.

3.3. Синтез исходных и целевых соединений

3.3.1. 4,5,6,7-тетерагидробензо[*d*]тиазол-2-амин **1a**

В колбе с обратным холодильником к циклогексанону (15.8 мл, 15.0 г, 153 ммоль) добавляли тиомочевину (23.3 г, 306 ммоль) и кристаллический йода (38.9 г, 153 ммоль), хорошо перемешивали и выдерживали на глицериновой бане в течение 12 ч при температуре 110–115 $^{\circ}\text{C}$. Затем реакционную смесь перемешивали с 200 мл воды в течение 30 мин, водный раствор экстрагировали 50 мл диэтилового эфира (органический слой отделяли и отбрасывали) и нейтрализовали твердым NaHCO_3 . Выпавший осадок отфильтровывали, затем растворяли в 300 мл горячего раствора карбоната натрия. Продукт экстрагировали 100 мл диэтилового эфира. Получали желтые кристаллы, массой 18.2 г (82 %) и т. пл. 86–88 $^{\circ}\text{C}$ (лит. т. пл. 86–89 $^{\circ}\text{C}$) [154].

3.3.2. Производные 5-ацетилтиазола. Общая методика синтеза

К раствору 2-бром-2,4-пентодиона (39 ммоль) в 50 мл этанола добавляли соответствующий тиобензамид (39 ммоль) и кипятили в колбе с обратным холодильником 9 часов. К горячему раствору добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , охлаждали и отфильтровывали осадок.

Производное	Выход, %	Результаты ВЭЖХ, %
<i>1</i> -(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этанон	78.0	76
<i>1</i> -(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)этанон	87.0	95.1

3.3.3. α -Бромкетоны

3.3.3.1. Общая методика синтеза

Соответствующий ацетофенон (100 ммоль) растворяли в 35 мл этанола и при перемешивании на магнитной мешалке прикапывали молекулярный бром (5.2 мл, 16.0 г, 100 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси 40–50 °C. Затем обесцветившийся раствор выливали на лед. Отфильтровывали выпавший осадок α -бромкетона.

2-Бром-1-фенилэтанон 2a	выход 82 %, т. пл. 49-51 °C, (лит. 47-48 °C [155])
2-Бром-1-(3-нитро-4-хлорфенил)этанон 2b	выход 89 %, т. пл. 160-162°C
2-Бром-1-(3-нитро-4-фторфенил)этанон 2c	выход 84 %, т. пл. 156-158°C
2-Бром-1-(4-этоксифенил)этанон 2d	выход 80 %, т. пл. 59-60 °C, (лит. 58-60 °C [156])
2-Бром-1-(4-хлорфенил)этанон 2e	выход 76 %, т. пл. 95-98°C, (лит. 95–99 °C [157])
2-Бром-1-(3-нитрофенил)этанон 2f	выход 82 %, т. пл. 109–110 °C, (лит. 108–109 °C [158])
2-Бром-1-(4-фторфенил)этанон 2g	выход 59 %, т. пл. 46-48°C

2-Бром-1-[4-(метилсульфанил)фенил]этанон 2i выход 79 %, т. пл. 65–67 °C, (лит. 66–67 °C [159])

3.3.3.2. α -Бромпроизводные тиазолсодержащих кетонов

Гидробромид 2-бром-1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этанона 2p

К раствору 1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этанона (10 ммоль) в 25 мл этилового спирта приливали 0.52 мл молекулярного брома (10 ммоль). Реакционную смесь кипятили в колбе с обратным холодильником до обесцвечивания. Затем охлаждали и отфильтровывали осадок. Выход 27 %. ВЭЖХ: 53.2 %.

Гидробромид 2-бром-1-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)этанона 2q

К раствору 1-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)этанона (10 ммоль) в 25 мл этилового спирта приливали 0.52 мл молекулярного брома (10 ммоль). Реакционную смесь кипятили в колбе с обратным холодильником до обесцвечивания. Затем охлаждали и отфильтровывали осадок. Выход 55%. ВЭЖХ: 85.3 %.

3.3.4. Фенацилиевые соли 2-аминотиазола

Общая методика синтеза

К раствору замещенного 2-амино-4-метилтиазола (30 ммоль) в 45 мл безводного ацетона добавляли соответствующий α -бромкетон (30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Затем отфильтровывали осадок.

Гидробромид 3-(2-оксо-2-фенилэтил)тиазол-2-амина 3a выход 84 %, т. пл. 238–240 °C

Гидробромид 3-(2-(4-хлор-3-нитрофенил)-2-оксоэтил)-тиазол-2-амина 3b выход 28 %, т. пл. выше 300 °C

Гидробромид 3-(2-(4-фтор-3-нитрофенил)-2-оксоэтил)- выход 62 %,

<i>тиазол-2-аминаа 3с</i>	т. пл. выше 300°C
<i>Гидробромид 3-(2-(4-этоксифенил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3д</i>	выход 68 %, т. пл. 253-254°C
<i>Гидробромид (2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3е</i>	выход 75%, т. пл. 239-240°C
<i>Гидробромид 3-(2-(3-нитрофенил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3ф</i>	выход 67%, т. пл. 230°C
<i>Гидробромид 3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амино 3г.</i>	выход 86 %, т. пл. выше 300°C
<i>Гидробромид 3-(2-оксо-2-(n-толил)этил)тиазол-2-амина 3h</i>	выход 88 %, т. пл. 231-233°C
<i>Гидробромид 3-(2-(4-(тиометил)фенил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3i</i>	выход 54 %, т. пл. 242-244°C
<i>Гидробромид 3-(2-оксо-2-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина 3j</i>	выход 56 %, т. пл. 222-224°C
<i>Гидробромид 3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина 3k</i>	выход 71 %, т. пл. выше 300°C
<i>Гидробромид 3-(2-(3-нитрофенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина 3l</i>	выход 68 %, т. пл 196-198°C
<i>Гидробромид 3-(2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина 3m</i>	выход 60 %, т. пл. 231-232°C
<i>Гидробромид 3-(2-оксо-2-(n-толил)этил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-амина 3n</i>	выход 55 %, т. пл. 223-225°C
<i>Гидробромид 4-метил-3-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3o</i>	выход 51 %, т. пл. выше 300°C
<i>Гидробромид 3-(2-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3p</i>	выход 42%, т. пл. выше 300°C
<i>Гидробромид 3-(2-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)-2-оксоэтил)тиазол-2-амина 3q</i>	выход 24%, т. пл. 191°C

3.3.5. Производные имидазо[2,1-*b*]тиазола

Общая методика синтеза

Раствор фенацилбромида (10 ммоль) в 100 мл 1М раствора HCl (или в 100 мл воды для производного **4a**) кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем к горячему раствору добавляли 25%-ный раствор аммиака. После охлаждения отфильтровывали осадок и очищали кристаллизацией из этанола.

Выход, %	Т. пл., °C	ИК-спектр (KBr), ν , см ⁻¹
6-фенилимидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4a		
87 (в 1М HCl) 85 (в воде)	146-147	3119, 1534, 1466, 1437, 1191, 1068, 846, 772, 723, 673
6-(3-нитро-4-хлорфенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4b		
91	199-200	3136, 3104, 1595, 1536, 1502, 1339, 1252, 1192, 1122, 942, 853, 737, 649, 558
6-(3-нитро-4-фторфенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4c		
62	220-221	3137, 3106, 1583, 1539, 1510, 1346, 1253, 1194, 1116, 940, 851, 682, 564
6-(4-этоксифенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4d		
55	130-132	3134, 2973, 1609, 1542, 1457, 1390, 1250, 1173, 1116, 1044, 919, 844, 742, 720, 651, 530
6-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4e		
87	162-164	3138, 3112, 1533, 1460, 1400, 1333, 1255, 1189, 1087, 1006, 937, 827, 731, 646, 506
6-(3-нитрофенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4f		
89	166-168	3135, 3108, 1599, 1538, 1501, 1338, 1263, 1194, 1112, 943, 853, 732, 674, 649, 558
6-(4-фторфенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4g		
84	116-117	3189, 3110, 1533, 1459, 1395, 1253, 1189, 1095, 1070, 1001, 936, 826, 774, 731, 647, 581, 502

6-(4-(метилтио)фенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4i		
91	172-174	3130, 2104, 1532, 1458, 1401, 1280, 1187, 1091, 1057, 941, 847, 821, 735, 678, 653, 506
2-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4j		
83	167-168	3137, 2933, 2865, 1602, 1540, 1466, 1438, 1316, 1235, 1174, 1066, 774, 718, 585, 556
2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4k		
84	171	3434, 2936, 2857, 1532, 1465, 1231, 1175, 1077, 1006, 737, 694, 501
2-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4l		
75	198-200	3138, 2934, 2848, 1617, 1542, 1513, 1473, 1345, 1288, 1236, 1104, 895, 869, 808, 727, 589, 559
2-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4m		
60	161-162	3436, 2934, 2858, 1534, 1466, 1234, 1175, 1087, 1009, 837, 727, 691, 503
2-(4-толил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4n		
85	189-191	2943, 1546, 1466, 1311, 1232, 1166, 1105, 821, 728, 694, 652, 575, 505
6-(4-фторфенил)-3-метилимидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4o		
75	110-111	3437, 1533, 1464, 1397, 1178, 1067, 1003, 939, 832, 722, 682, 594, 499
6-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4p		
37	124-125	2944, 2845, 1560, 1467, 1326, 1265, 1230, 1166, 1056, 1003, 913, 761, 691, 641, 589
6-(2-(4-хлорфенил)-4-метилтиазол-5-ил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 4q		
97	154-156	3434, 3105, 1534, 1465, 1402, 1178, 1087, 1007, 833, 724, 683, 643, 502

3.3.6. Производные 6-ацетилиимидаzo[1,2-*b*]тиазола

Общая методика синтеза

К соответствующему производному имидазо[1,2-*b*]тиазола (20 ммоль) добавляли уксусный ангидрид (848 ммоль) и 0.4 мл H_2SO_4 и кипятили в колбе с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой в течение 24 – 72 ч. Затем горячую реакционную смесь выливали в холодную воду и добавляли 10% раствор гидроксида натрия до слабощелочной среды. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали кристаллизацией из метанола.

Время синтеза, ч	Выход, % т. пл., °C ВыЖХ, %	ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР, δ , м.д. (J , Гц)
<i>1-(6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5a</i>			
50	82 167-169 97.5	3143, 1639, 1530, 1251, 1123, 1042, 985, 726, 683	ЯМР 1H : 2.24 (3H, с); 7.63 (1H, д, J = 4.5); 7.70 (1H, дд, J = 11.2, 8.6); 8.12 (1H, ддд, J = 8.6, 4.4, 2.3); 8.42 (2H, д, J = 4.5)
<i>1-(6-(4-хлор-3-нитрофенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5b</i>			
48	83 173-175 95.9	3132, 1637, 1532, 1345, 1249, 1125, 1047, 975, 725	ЯМР 1H : 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)
<i>1-(6-(4-фтор-3-нитрофенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5c</i>			
48	59 150-151 87.9	3124, 1632, 1545, 1475, 1355, 1271, 1124, 736	ЯМР 1H : 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)

<i>1-(6-(4-этоксифенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5d</i>			
24	54 132-134 87.8	3132, 1629, 1475, 1368, 1330, 1252, 1122, 1047, 823, 670	ЯМР ^1H : 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, $J = 4.4$). ЯМР ^{13}C : 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
<i>1-(6-(4-хлорфенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5e</i>			
24	61 184-185 93.6	3090, 1639, 1472, 1371, 1121, 962, 851, 679	ЯМР ^1H : 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, $J = 4.4$). ЯМР ^{13}C : 28.8; 116.8; 122.2; 124.7; 128.8; 132.8; 133.8; 134.4; 152.8; 153.6; 186.9
<i>1-(6-(3-нитрофенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5f</i>			
24	75 154-156 97.6	3113, 1641, 1533, 1367, 1352, 1327, 1126, 702	ЯМР ^1H : 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)
<i>1-(6-(4-фторфенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5g</i>			
24	76 154-156 99.4	3123, 1635, 1480, 1369, 1220, 1119, 851	ЯМР ^1H : 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, $J = 4.4$)
<i>1-(6-(n-толил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5h</i>			
24	67 142-144 95.7	3084, 1636, 1481, 1371, 1330, 1262, 1120, 828, 733, 677	ЯМР ^1H : 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, $J=4.4$). ЯМР ^{13}C : 21.4; 28.6; 116.5; 122.2; 124.6; 129.3; 130.4; 132.1; 139.0; 153.5;

			154.5; 187.0
<i>I-(6-(4-(метилтио)фенил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон 5i</i>			
24	73 111-112 80.6	3130, 1626, 1474, 1365, 1329, 1254, 1122, 968, 818	ЯМР ^1H : 4.07 (2H, с); 7.50 – 7.55 (3H, м); 7.59 – 7.63 (3H, м); 8.46 (1H, д, J = 4.2)
<i>I-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол-3-ил)-этанон 5j</i>			
33	56 125 86.5	2328, 1656, 1474, 1345, 1370, 1362, 1309, 1134, 782	ЯМР ^1H : 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)
<i>I-(2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол-3-ил)этанон 5k</i>			
87	51 129-130 89.7	2934, 1656, 1529, 1484, 1374, 1314, 1216, 965, 837	ЯМР ^1H : 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, дд, J = 8.4, 5.3, 2.5)
<i>I-(2-(3-нитрофенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол-3-ил)этанон 5l</i>			
50	56 120 76.2	2940, 1647, 1532, 1344, 972, 805, 724, 556	ЯМР ^1H : 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)
<i>I-(2-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[<i>d</i>]имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазол-3-ил)этанон 5m</i>			
24	88 136-138 50.5	2938, 1655, 1477, 1370, 1312, 1087,	ЯМР ^1H : 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)

		1013, 842	
<i>1-(2-(n-толил)-5,6,7,8-тетрагидробензо[д]имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-3-ил)этанон</i>			
5n			
24	53 150-152 88.5	2938, 1661, 1478, 1454, 1363, 1312, 1100, 826	ЯМР ^1H : 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)
<i>1-(6-(4-фторфенил)-3-метилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)этанон</i> 5o			
42	53 153-155 76.8	3063, 1653, 1477, 1367, 1249, 1222, 854	ЯМР ^1H : 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)

3.3.7. *α*-Бромацетильные производные имидазо[1,2-*b*]тиазола

Общая методика получения

К раствору соответствующего ацетильного производного имидазо[1,2-*b*]тиазола (25 ммоль) в уксусной кислоте (437 ммоль) прилили молекулярный бром (25 ммоль) и кипятили реакционную смесь в колбе с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Далее смесь охлаждали и отфильтровывали осадок.

Выход, % т. пл., $^{\circ}\text{C}$ ВЫЖХ, %	ИК-спектр (KBr), $\nu, \text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР, $\delta, \text{м.д.}$ ($J, \text{Гц}$)
<i>Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазола</i> 6a		
81 112-114 67.6	3103, 1697, 1426, 1398, 1091, 759, 693, 555	ЯМР ^1H : 4.07 (2H, с); 7.51-7.55 (3H, м); 7.59-7.63 (3H, м); 8.46 (1H, д, J = 4.3)
<i>Гидробромид 5-(2-бромацетил)-6-(4-хлорфенил)имидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазола</i> 6b		
48 216-217	3140, 3069, 1697, 1489, 1397, 1096,	ЯМР ^1H : 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,

68.5	744, 563	д, $J = 4.4$). ЯМР ^{13}C : 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-<i>b</i>]тиазола 6с		
80 207-209 89.1	3134, 3077, 1696, 1540, 1352, 1107, 735, 679, 563	ЯМР ^1H : 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-(<i>n</i>-толил)имидазо[2,1-<i>b</i>]тиазола 6д		
48 216-217 71.3	3131, 2922, 1695, 1425, 1396, 1091, 758, 741	ЯМР ^1H : 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, $J = 4.4$)

3.3.8. Гидрохлорид 2-хлор-1-(6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона 9а

6-Фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазол (20 ммоль) суспензировали в 40 мл 1,2-дихлорэтана и добавляли хлорангидрид монохлоруксусной кислоты (60 ммоль). Реакционную смесь кипятили в колбе с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой 24 ч. Охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок. Выход 69 %. 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, $J = 4.3$).

3.3.9. *N*-замещенные 4-(6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазол-5-ил)тиазол-2-аминов

Общая методика получения

К раствору гидробромида 5-(2-бромацетил)-6-фенилимидаzo[2,1-*b*]тиазола (2 ммоль) в 35 мл этанола добавляли производное 1-фенилтиомочевины (2 ммоль). Реакционную смесь кипятили в колбе с обратным холодильником, затем добавляли 10 %-ым раствор гидроксида натрия до щелочной среды, после охлаждения отфильтровывали выпавший осадок.

Выход, % т. пл., °C ВЫЖХ, %	ИК-спектр (KBr), ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР, δ, м.д. (J, Гц)
4-(6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)-<i>N</i>-(<i>n</i>-толил)тиазол-2-амин 8a		
31 131-132 84.8	2919, 1525, 1496, 1441, 1316, 1247, 810	ЯМР ¹ Н: 2.24 (3Н, с); 6.89 (1Н, с); 7.08 (2Н, д. <i>J</i> = 8.0); 7.32 (1Н, т, <i>J</i> = 7.4); 7.36-7.41 (3Н, м); 7.43 (2Н, д, <i>J</i> = 8.2); 7.72 (2Н, д, <i>J</i> = 7.1); 8.04 (1Н, д, <i>J</i> = 4.5); 10.26 (1Н, с)
<i>N</i>-(4-хлорфенил)-4-(6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин 8b		
65 216-217 87.9	2921, 2851, 1518, 1248, 1172, 814, 662, 494	ЯМР ¹ Н: 7.00 (1Н, с); 7.28 (2Н, д, <i>J</i> = 8.6); 7.32 (1Н, т, <i>J</i> = 7.4); 7.36-7.41 (3Н, м); 7.56 (2Н, д, <i>J</i> = 8.8); 7.70 (2Н, д, <i>J</i> = 7.6); 8.01 (1Н, д, <i>J</i> = 4.5); 10.51 (1Н, с)
<i>N</i>-(нафталин-1-ил)-4-(6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин 8c		
34 204-206 74.8	2919, 2850, 1519, 1505, 1461, 1252, 792, 770, 658	ЯМР ¹ Н: 6.90 (1Н, с); 7.33 (2Н, дд, <i>J</i> = 5.8, 9.5); 7.40 (2Н, т, <i>J</i> = 7.60); 7.44 (1Н, т, <i>J</i> = 7.9); 7.52-7.61 (2Н, м); 7.67 (1Н, д, <i>J</i> = 8.1); 7.73 (2Н, д, <i>J</i> = 7.60); 7.92-7.98 (1Н, м); 8.02 (1Н, д, <i>J</i> = 4.5); 8.07 (1Н, д, <i>J</i> = 7.6); 8.29 (1Н, д, <i>J</i> = 8.1); 10.26 (1Н, с)
<i>N</i>-(4-(оксазол-5-ил)фенил)-4-(6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин 8d		
97 153-155 56.9	2920, 2850, 1522, 1440, 1247, 1180, 700	ЯМР ¹ Н: 7.01 (1Н, с); 7.29-7.45 (4Н, м); 7.52 (1Н, д, <i>J</i> = 24.6); 7.64 (4Н, к, <i>J</i> = 8.3); 7.72 (2Н, д, <i>J</i> = 7.8); 8.04 (1Н, с); 8.38 (1Н, с); 10.61 (1Н, с)
<i>N</i>-(4-бромфенил)-4-(6-фенилимидаzo[2,1-<i>b</i>]тиазол-5-ил)тиазол-2-амин 8e		
75 214-215	2922, 2855, 1525, 1487,	ЯМР ¹ Н: 7.00 (1Н, с); 7.32 (2Н, т, <i>J</i> = 7.2); 7.35-7.43 (4Н, м); 7.51 (2Н, д, <i>J</i> = 9.2); 7.70 (2Н, д, <i>J</i> = 7.6);

74.1	1316, 1249, 1174, 813	8.01 (1H, д, $J = 4.4$); 10.52 (1H, с)
<i>5-(2-(4-бензилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)-6-фенилимиазо[2,1-<i>b</i>]тиазол 8f</i>		
63 114-116 72.5	2921, 2851, 1523, 1454, 1135, 735, 699, 650	ЯМР ^1H : 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, $J = 4.5$)

*5-(2-(4-(нафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазол 8g.* Гидрохлорид 2-хлор-1-(6-фенилимиазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил)этанона (16 ммоль) растворяли в 50 мл этилового спирта и добавляли 4-(нафталенил-1-ил)пиперазин-1-карботиоамид (15 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 12 ч, затем горячий раствор обрабатывали 10%-ым раствором гидроксида натрия, охлаждали и отфильтровывали осадок. Продукт очищали перекристаллизацией из этилового спирта. Выход 74.3%. т. пл. 114-116°С. ВЭЖХ (MeCN:H₂O – 8:2): 98,3 %. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3435, 2921, 2850, 1518, 1442, 1397, 1378, 1227, 1010, 928, 773, 697. ЯМР спектры приведены в Приложении.

3.3.10. 4-(Нафталенил-1-ил)пиперазин-1-карботиоамид 7g

Синтез гидрохлорида 1-(нафталин-1-ил)пиперазина

Смесь 1-аминонафталина (200 ммоль) и гидрохлорида бис(2-хлорэтил)амина (200 ммоль) хорошо растирали и кипятили в 250 мл бутанола в течение 24 ч. Затем добавляли 13.8 г K₂CO₃ и кипятили еще 48 ч. Горячую реакционную смесь декантировали с осадка, упаривали на 1/3 объема и охлаждали. Отфильтровывали выпавший осадок. Выход 33.7 %, т. пл. = 303 – 305°С.

Синтез 4-(нафталин-1-ил)пиперазин-1-карбонитрила

В колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали гидрохлорид 1-(нафталин-1-ил)пиперазина (48 ммоль), 150 мл диэтилового эфира и 14 мл

триэтиламина (106 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -30°C в бане с бутилацетатом и жидким азотом, перемешивая в течение 15 мин. Затем при капывали раствор бромциана (48 ммоль) в 50 мл диэтилового эфира, после чего оставляли перемешиваться смесь еще 1 ч. Далее реакционную смесь отфильтровывали от осадка и испаряли растворитель. Выход 63.3 %.

Синтез 4-(нафталенил-1-ил)пиперазин-1-карботиоамида

В колбу с 4-(нафталин-1-ил)пиперазин-1-карбонитрилом (37 ммоль) добавляли 50 мл пиридина и 5.5 мл триэтиламина (41 моль). Через раствор пропускали сероводород, генерируемый из P_4S_{10} при добавлении воды, при этом реакционная смесь зеленела. После окончания выделения газа реакционную смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. На следующий день разбавляли водой и отфильтровывали образовавшийся осадок. Выход 55.9 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана универсальная схема синтеза производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, содержащих тиазольный фрагмент в 5-ом или 6-ом положениях.
2. Получен ряд новых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, строение которых подтверждено методами ядерного магнитного резонанса и рентгеноструктурного анализа.
3. При помощи молекулярного моделирования определено соединение – лидер, которое с большой вероятностью может оказаться эффективным противораковым агентом – 5-(2-(4-(нафтален-1-ил)пiperазин-1-ил)тиазол-5-ил)-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол.
4. Проведена модификация первоначальной синтетической схемы, позволившая сократить число стадий и отказаться от использования таких агрессивных реагентов, как молекулярный бром и соляная кислота.
5. Проведен полный синтез 5-(2-(4-(нафтален-1-ил)пiperазин-1-ил)тиазол-5-ил)-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола и оценена его противораковая активность. Показано, что данное производное обладает противораковыми свойствами в микромолярных концентрациях.
6. Разработана принципиальная технологическая схема получения 5-(2-(4-(нафтален-1-ил)пiperазин-1-ил)тиазол-5-ил)-6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазола, которая может быть применима для широкого круга производных данной гетеросистемы.
7. Результаты работы апробированы на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии и на XX Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A.H.M. Raeymakers, F.T.N. Allewijn, J. Vandenberk, P.J.A. Demoen, T.T.T. Offenwert and P.A.J. Janssen. Novel broad-spectrum anthelmintics. Tetramisole and related derivatives of 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazole // Journal of Medicinal Chemistry. 1966. Vol. 9, № 4. P. 545–551.
2. H. Amarouch, P.R. Loiseau, C. Bacha, R. Caujolle, M. Payard, P.M. Loiseau, C. Bories, P. Gayral. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues du levamisole // European Journal of Medicinal Chemistry. 1987. Vol. 22, № 5. P. 463–466.
3. M. S. Abdel-Maksoud, M.-R. Kim, M.I. El-Gamal, M.M.G. El-Din, J. Tae, H.S. Choi, K.-T. Lee, K.H. Yoo, Ch.-H. Oh. Design, synthesis, in vitro antiproliferative evaluation, and kinase inhibitory effects of a new series of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives // European Journal of Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 95. P. 453–463.
4. H. Park, M.I. El-Gamal, Y.S. Lee, Ch.-H. Oh. New imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: Synthesis, in vitro anticancer evaluation, and in silico studies // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 46. P. 5769–5777.
5. Kamal, D. Dastagiri, M.J. Ramaiah, J.S. Reddy, E.V. Bharathi, C. Srinivas, S.N. Pushpavalli, D. Pal, M. Pal-Bhadra. Synthesis of imidazothiazole – chalcone derivatives as anticancer and apoptosis inducing agents // ChemMedChem. 2010. Vol. 5, № 11. P. 1937–1947.
6. A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, D. Lannigan, J. Smith, D. Scudiero, S. Kondapaka, R.H. Shoemaker. Imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones as RSK2 inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 46, № 9. P. 4311–4323.
7. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni, A. Locatelli, R. Bossa, A. Fraccari, I. Galatulas and G. Salvatore. Potential antitumor agents. 24.1 Synthesis and pharmacological behavior of imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones bearing at least one chlorine // Journal of Medicinal Chemistry. 1996. Vol. 39. P. 2852–2855.

8. R.M. Kumbhare, K.V. Kumar, M.J. Ramaiah, T. Dadmal, S.N.C.V.L. Pushpavalli, D. Mukhopadhyay, B. Divya, T. A. Devi, U. Kosurkar, M. Pal-Bhadra. Synthesis and biological evaluation of novel Mannich bases of 2-arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles as potential anti-cancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 46, № 9. P. 4258–4266.
9. A. Ali, R. El-Bendary, M.A. Ghaly, I.A. Shehata. Synthesis, in vitro anticancer evaluation and *in silico* studies of novel imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives bearing pyrazole moieties // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 75. P. 492–500.
10. S.P. Shaik, V.L. Nayak, F. Sultana, A.V. Subba Rao, A.B. Shaik, K.S. Babu, A. Kamal. Design and synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole linked triazole conjugates: microtubule-destabilizing agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 126, P. 36–51.
11. M. Rambaldi, A. Andreani, A. Leoni, R. Morigi, A. Locatelli, G. Giorgi, G. Lenaz, A. Ghelli, M.D. Esposti. 6-Thienyl and 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors dehydrgenase // European Journal of Medicinal Chemistry. 1999. Vol. 34, № 10. P. 883–889.
12. A. Locatelli, A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni, A. Ghelli, M. Ratta, B. Benelli, M.D. Esposti. Thienylimidazo[2,1-*b*]thiazoles as inhibitors of mitochondrial NADH dehydrogenase // Journal of Medicinal Chemistry. 1995. Vol. 38, № 7. P. 1090–1097.
13. N. Chandak, J.K. Bhardwaj, R.K. Sharma, P.K. Sharma. Inhibitors of apoptosis in testicular germ cells: Synthesis and biological evaluation of some novel IBTs bearing sulfonamide moiety // European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 59. P. 203–208.
14. M.B. Tehrani, S. Emami, M. Asadi, M. Saeedi, M. Mirzahekmati, S. M. Ebrahimi, M. Mahdavi, H. Nadri, A. Moradi, F.H. Moghadam, S. Farzipour, M. Vosooghi, A. Foroumadi, A. Shafiee. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as new inhibitors of 15-lipoxygenase // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 87, № 5. P. 759–764.

15. A. Banerjee, L. Narayana, F. A. Raje, D. V. Pisal, P.A. Kadam, S. Gullapalli, H. Kumar, S.V. More, M. Bajpai, R. R. Sangana, S. Jadhav, G.S. Gudi, N. Khairatkar-Joshi, R.R.T. Merugu, S.R. Voleti, L.A. Gharat. Discovery of benzo[*d*]imidazo[5,1-*b*]thiazole as a new class of phosphodiesterase 10A inhibitors // Bioorganic & Med. Chem. Letters. 2013. Vol. 24. P. 6747–6773.
16. R. T. Fidanze, S.A. Erickson, G.T. Wang, R. Mantei, R.F. Clark, B.K. Sorensen, N.Y. Bamaung, P. Kovar, E.F. Johnson, K.K. Swinger, K.D. Stewart, Q. Zhang, L.A. Tucker, W.N. Pappano, J.L. Wilsbacher, J. Wang, G.S. Sheppard, R.L. Bell, S.K. Davidsen, R.D. Hubbard. Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: Multitargeted inhibitors of both the insulin-like growth factor receptor and members of the epidermal growth factor family of receptor tyrosine kinases // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010. Vol. 20. P. 2452–2455.
17. N. Wang, Y. Xu, W.-Q. Zuo, K.-J. Xiao, L. Liu, X.-X. Zeng, X.-Y. You, L.-D. Zhang, Ch. Gao, Z.-H. Liu, T.-H. Ye, Y. Xia, Y. Xiong, X.-J. Song, Q. Lei, C.-T. Peng, H. Tang, Sh.-Y. Yang, Y.-Q. Wei and L.-T. Yu. Discovery of imidazo[2,1-*b*]thiazole HCV NS4B inhibitors exhibiting synergistic effect with other direct-acting antiviral agents // Journal of Medicinal Chemistry. 2015. Vol. 58. № 6. P. 2764–2778.
18. A. Andreani, G. Massimiliano, L. Alberto, L. Alessandra, M. Rita, R. Mirella. Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles // European Journal of Medicinal Chemistry. 2001. Vol. 36, № 9. P. 743–746.
19. A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, R. Cervellati, E. Greco, T.P. Kondratyuk, E.-J. Park, K. Huang, R.B. van Breemen, J.M. Pezzuto. Chemopreventive and antioxidant activity of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles // European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 68. P. 412–421.
20. N. Guzeldemirci, O. Kucukbasmaci. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety // European Journal of Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 45, № 1. P. 63–68.

21. Г. В. Горбунова. Афатиниб – первый селективный необратимый ингибитор семейства ErbB // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 37. С. 20–27.
22. K. Semb, N. Kamata, K. Toyoshima, T. Yamamoto. A related protooncogene, is distinct from the EGF – receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985. Vol. 82. P. 6497–6501.
23. J. Sainsbury. EGFR receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer // Lancet. 1987. P. 1398–1402.
24. J. S. de Bono, E. K. Rowinsky. The ErbB receptor family: a therapeutic target for cancer // Trends Molecular medicine. 2002. Vol. 8, № 4. P. S19–S26.
25. M. Tiseo, M. Loprevite, A. Ardizzone. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new prospective in the treatment of lung cancer // Curr. Medicinal Chemistry Anticancer Agents. 2004. Vol. 4, № 2. P. 139–148.
26. Ranson M. EGFR tyrosine kinase inhibitors / Br. J. Cancer. 2006. Vol. 90, № 12. P. 2250–2255.
27. H. A. Mohamed and B. F. Abdel-Wahab. Synthetic access to imidazo[2,1-*b*]thiazoles // Journal of Sulfur Chemistry. 2012. Vol. 33, № 5. P. 589–604.
28. P. N. Preston. Condensed imidazoles of type 5-5 with one additional heteroatom. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1986. Vol. 46. P. 77–306.
29. C. Ollivier. 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.
30. J. P. Paolini, L. J. Lendvay. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives // Journal of Medicinal Chemistry. 1969. Vol. 12, № 6. P. 1031–1034.

31. El Meligie, R. A. El-Awady. Synthesis and cytotoxic activity of certain new arylazothiazole containing compounds // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2002. Vol. 39, № 6. P. 1133-1138.
32. А. Мазур, П. М. Кочергин, Г. С. Ткаченко. Изучение серии имидазолов // Химия гетероциклических соединений. 1970. Вып. 6, № 6. С. 763-765.
33. C. Thieme and E. Haedicke. Synthese vinyloger cylisothiocyanate und umsetzung zu 2-thiohydantoinen // Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1978. Vol. 1978, № 2. P. 227–237.
34. J. Barluenga, R.P. Carlon, J. Joglar, F.L. Ortiz, S. Fustero. Synthesis and NMR configurational study of imidazo[2,1-*b*]thiazoles from 1*H*-1,4-diazepine-7(6*H*)-thiones // Tetrahedron. 1993. Vol. 49, № 30. P. 6619–6626.
35. S. Fajgelj, B. Stanovnik, M. Tisler. Transformations of N-heteroarylformamidines. A novel synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives // Heterocycles. 1986. Vol. 24, № 2. P. 379–386.
36. C. Landreau, D. Deniaud, M. Evain, A. Reliquet and J.-C. Meslin. A facile access to imidazo[2,1-*b*]thiazole and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives // Synthesis. 2001. № 13. P. 2015-2020.
37. C. Landreau, D. Deniaud, M. Evain, A. Reliquet and J.-C. Meslin. Efficient regioselective synthesis of triheterocyclic compounds: imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles, pyrimido[2,1-*b*]benzothiazolones and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 2002. Vol. 1. P. 741-745.
38. J.S. Barradas, M.I. Errea, N.B. D'Accorso, C.S. Sepulveda, L.B. Talarico. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates // Carbohydrate Research. 2008. Vol. 343, № 14. P. 2468–2474.
39. J.S. Barradas, M.I. Errea, N.B. D'Accorso, C.S. Sepulveda, E.Be. Damonte. Imidazo[2,1-*b*]thiazole carbohydrate derivatives: Synthesis and antiviral

activity // European Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 52, № 1. P. 259–264.

40. S. F. Robert, A. Hassanine, S. Harraga, and E. Seilles. Imidazo[2,1-*b*]thiazole XII derivatives. Synthesis and research of immunoactivity in vitro on human T lymphocyte of 3-arylmethyl and 2-aryl-3-methyl(aryl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles // Annales pharmaceutiques francaises. 1995. Vol. 53, № 6. P. 261-271.

41. K. Kiec-Kononowic, J. Karolak-Wojciechowska and J. Robak. Fused 2-thiohydantoin derivatives: evaluation as potential antioxidants // Archiv der Pharmazie. 1997. Vol. 330, № 4. P. 85-90.

42. L. Labanauskas, A. Brukstus, E. Udrinaite, P. Gaidelis, V. Bucinskait, and V. Dauksas. Synthesis of 6,7-dialkoxy-2-arylmethylidene-2,3-dihydrobenzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-3-ones exhibiting anti-inflammatory activity // Pharmazie. 2000. Vol. 55, № 6. P. 429-432.

43. A.A. El-Shehawy. Alkylation of thiohydantoins including synthesis, conformational and configurational studies of some acetylated S-pyranosides // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2006. Vol. 188, № 1. P. 185-202.

44. K. Kurata. H. Awaya, Y. Tominaga, Y. Matsuda, and G. Kobayashi. Synthesis of imidazo [2,1-*b*]thiazole derivatives // Yakugaku Zusshi. 1981. Vol. 101, № 11. P. 991-996.

45. А. Мазур, П. М. Кочергин. Изучение серии имидазолов. XLVI. Алкил-, арил- и ацилзамещенные имидазо[2,1-*b*]тиазолы // Химия гетероциклических соединений. 1970. Вып. 6, № 4. С. 474-476.

46. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. Part one / W. L. Mosby. – New York: Interscience Publishers, 1961. – P. 748.

47. V. K. Chadha and H. K. Pujari. Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom. Part III. 3-Substituted-, 2,3-disubstituted-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[2,1-*b*]thiazoles and 3-substituted, 2,3-disubstituted-4,5,6,7-

tetrahydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidines // Canadian Journal of Chemistry. 1969. Vol. 47, № 15. P. 2843-2847.

48. M. S. Dhaka, V. K. Chadha and H. K. Pujari. Use of *N*-bromosuccinimide in the synthesis of heterocyclic systems // Australian Journal of Chemistry. 1973. Vol. 26, № 2. P. 435-436.

49. А. Мазур, П. М. Кочергин и В. Г. Тромса. Развитие серии имидазолов // Химия гетероциклических соединений. 1971. Вып. 7, № 3. С. 359-362.

50. A. Mahfouz, F. Elhabashy. New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles and their antimicrobial activities // Archives of Pharmacal Research. 1990. Vol. 13, № 1. P. 9-13.

51. M. Sharaf, E. Ezat, H. Hammouda. Reactions with 4,5-di(*p*-chlorophenyl)imidazolidine-2-thione // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 1994. Vol. 92, № 1-4. P. 19–27.

52. С. Г. Джавакишвили, А. В. Борисов, В. М. Никитченко, С. Н. Коваленко. Особенности реакции несимметричных 2-меркаптоимидазолов с ароматическими и алифатическими кетонами // Химия гетероциклических соединений. 2007. Вып. 43, № 1. С. 98-105.

53. Magd El-Din, S. Elsharabasy, A. Hassan. Reactions of 5-arylidene-2-thiohydantoins with halogenated compounds and anthranilic acid // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2006. Vol. 181, № 1. P. 53–67.

54. E. Meric, Z. Incesu, I. Hatipoglu. Synthesis of some 3,4-disubstituted-6,7-dihydro-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole and 3,4-disubstituted-7,8-dihydro-6*H*-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine derivatives and evaluation of their cytotoxicities against // Medicinal Chemistry Research. 2008. Vol. 17, № 1. P. 30-41.

55. А. Мазур, П. М. Кочергин. Исследования серии имидазолов. XLV. Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазола и некоторых его алкильных, арильных и 5,6-дигидропроизводных // Химия гетероциклических соединений. 1970. Вып. 6, № 4. С. 470-473.

56. N. Lecat-GUILLET, Y. Ambroise. Synthesis and evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles as iodide efflux inhibitors in thyrocytes // ChemMedChem. 2009. Vol. 4, № 11. P. 1819–1830.
57. Y. Li, M. Giulianotti, R.A. Houghten. High throughput synthesis of 2,3,6-trisubstituted-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives // Tetrahedron Letters. 2011. Vol. 52, № 6. P. 696–698.
58. Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms: in two parts. Part one / W. L. Mosby. – New York: Interscience Publishers, 1961. – P. 748.
59. S. K. Dubey, R. Rastogi, S. Sharma. Synthesis of 2-substituted benzthiazoles as tetramisole analogs // Monatshefte für Chemie. 1981. Vol. 112, № 12. P. 1387-1391.
60. Y. Isomura, N. Ito, S. Sakamoto, H. Homma, T. Abe, K. Kubo. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-*tert*-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. II // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1983. Vol. 31, № 9. P. 3179-3185.
61. F. Robert, S. Boukraa, J.J. Panouse, V. Loppinet, J.P. Chaumont. 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 arylethyl, arolymethyl, β -hydroxy β -arylethyl and ethoxycarbonylmethyl groups // European Journal of Medicinal Chemistry. 1990. Vol. 25, № 9. P. 731–736.
62. Andreani, M. Rambaldi, A. Locatelli, A.M. Isetta. Synthesis and mitogenic activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazoles // European Journal of Medicinal Chemistry. 1991. Vol. 26, № 3. P. 335–337.
63. P. Palogiano, L. Arenare, E. Luraschil, P. de Caprariis, E. Abignente, M. D'Amico, W. Filippelli, F. Rossi. 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 // European Journal of Medicinal Chemistry. 1995. Vol. 30, № 11. P. 901–909.

64. C. Therien, C. Brideau, C. C. Chan, W. A. Cromlish, J. Y. Gauthier, R. Gordon, G. Greig, S. Kargman, C. K. Lau, Y. Leblanc, et al. Synthesis and biological evaluation of 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*]thiazole as selective COX-2 inhibitors // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 1997. Vol. 7, № 1. P. 47-52.
65. A. S. Varma, D. Kumar, and P. J. Liesen. Solid state synthesis of 2-arylbienzo[b]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles from α -tosyloxyketones using microwave irradiation // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1998. № 24. P. 4093-4096.
66. N. Ulusoy, M. Kiraz, O. Kucukbasmaci. New 6-(4-bromophenyl)-imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives: synthesis and antimicrobial activity // Monatshefte fur Chemie. 2002. Vol. 133, № 10. P. 1305-1315.
67. Wang, J.-M. Vernier, S. Rao, J. Chung, J.J. Anderson, J.D. Brodkin, X. Jiang, M.F. Gardner, X. Yang, B. Munoz. Discovery of novel modulators of metabotropic glutamate receptor subtype-5 // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2004. Vol. 12, № 1. P. 17–21.
68. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, G. Lenaz, R. Fato, C. Bergamini, G. Farruggia. 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 // Journal of Medicinal Chemistry. 2005. Vol. 48, № 8. P. 3085–3089.
69. В. М. Дианов, М. К. Зелеев, Л. В. Спирикин. Синтез 3-хлорметил-5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазола – удобного синтена для подготовки биологически активных субстратов // Российский журнал органической химии. 2005. Вып. 41, № 1. С. 153-154.
70. E. Gursoy, N.U. Guzeldemirci. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives // European Journal of Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 42, № 3. P. 320–326.

71. P. Budriesi, P. Ioan, A. Locatelli, S. Cosconati, A. Leoni, M.P. Ugenti, A. Andreani, R. Di Toro, A. Bedini, S. Spampinato, L. Marinelli, E. Novellino, A. Chiarini. Imidazo[2,1-*b*]thiazole system: a scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity // Journal of Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 51, № 6. P. 1592–1600.
72. A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, N. Calonghi, C. Cappadone, G. Farruggia, M. Zini, C. Stefanelli, L. Masotti, N.S. Radin, R.H. Shoemaker. New antitumor imidazo[2,1-*b*]thiazole guanylhydrazones and analogues // Journal of Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 51, № 4. P. 809–816.
73. C. Andrew, E. Susan, F. Michael, W. Matthew, L. Penny, L. Paul, G. Anne, B. Chris, M. John, T. Donald, S. Dennis, B. Tesfaye. Synthesis and biological activity of anticoccidial agents: 5,6-diarylimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2008. Vol. 18, № 19. P. 5263–5267.
74. V.R. Rao, V.R. Reddy. Synthesis of some new types of 3-coumarinyl-substituted pyrazolopyrimidines and imidazothiazoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2008. Vol. 44, № 3. P. 360-365.
75. S. Debre, N. Lecat-GUILLET, F. Pillon, Y. Ambroise. Synthesis and evaluation of photoreactive probes to elucidate iodide efflux in thyrocytes // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2009. Vol. 19, № 3. P. 825–827.
76. M. Chang, S. Pellet-Rostaing, F. Liger, M. Lemaire, R. Buchet, Y. Wu. Synthesis and evaluation of benzo[*b*]thiophene derivatives as inhibitors of alkaline phosphatases // Bioorganic and Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 17, № 20. P. 7290–7300.
77. N.S. Shetty, I.A.M. Khazi, C. Ahn. Synthesis, anthelmintic and anti-inflammatory activities of some novel imidazothiazole sulfides and sulfones // Bulletin of the Korean Chemical Society. 2010. Vol. 31, № 8. P. 2337–2340.
78. R. Budriesi, P. Ioan, A. Leoni, N. Pedemonte, A. Locatelli, M. Micucci, A. Chiarini, L.J.V. Galietta. Cystic fibrosis: a new target for 4-

imidazo[2,1-*b*]thiazole-1,4-dihydropyridines // Journal of Medicinal Chemistry. 2011. Vol. 54, № 11 P. 3885–3894.

79. D.L. Duy, S. Mebarek, Fl. Popowycz, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, R. Buchet. Synthesis and evaluation of thiophenyl derivatives as inhibitors of alkaline phosphatase // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2011. Vol. 21, № 8. P. 2297–2301.

80. М. Демченко, В. А. Чумаков, А. Н. Красовский, В. В. Пироженко и М. О. Лозинский. О реакции 2-фениламинотиазолина с α -галогенокетонами // Химия гетероциклических соединений. 1997. Вып. 33, № 6. С. 724-727.

81. O. A. Attanasi, P. Filippone, E. Foresti, B. Guidi, and S. Santeusanio. Study of reactions between 1,2-diaza-1,3-butadienes and N,N'-diaryl- or N,N'-dialkylthioureas // Tetrahedron. 1999. Vol. 55, № 47. P. 13423-13444.

82. Н. В. Коваленко, Г. П. Кутров, Ю.В. Филипчук, М. Ю. Корнилов. Реакция 1,3-дибром- и 1,3-дихлорацетона с 2-аминоазетероциклами // Химия гетероциклических соединений. 2002. Вып. 38, № 5. С. 590-597.

83. Z. Liu, Z.-C. Chen, Q.-G. Zheng. 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 // Journal of Chemical Research (S). 2003. P. 715-717.

84. M. Gineinah. 6-,7- And 8-(5-aryl-1-phenyl-2-pyrazolin-3-yl)imidazo- and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles as novel anticonvulsant agents // Sci. Pharm. 2001. Vol. 69. P. 53–59.

85. S. Shawali, M. A. Abdallah, and M. E. M. Zayed. Regioselectivity in reactions of bis-hydrazoneyl halides with some bifunctional heterocycles // Journal of the Chinese Chemical Society. 2002. Vol. 49, № 6. P. 1035-1040.

86. Neochoritis, N. Eleftheriadis, C.A. Tsoleridis, J. Stephanidou- Stephanatou. A thorough study on the reaction of DMAD with 1- arylaminoimidazole-2-thiones. Expedited synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles through a novel arylamino rearrangement // Tetrahedron. 2010. Vol. 66, № 3. P. 709–714.

87. G. Trapani, M. Franco, A. Latrofa, A. Carotti, G. Genchi, M. Serra, G. Biggio, and G. Liso. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazo- and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles // European Journal of Medicinal Chemistry. 1996. Vol. 31, № 7-8. P. 575-587.
88. A. M. Marechal, P. L. Grel, J. Biskup, V. Ferk, R. Toplak. Reactivity of 3-halo-2-oxopropanamides and 3-halo-2-cyano-2-hydroxypropanoates: synthesis of S and N containing heterocycles // Arkivoc. 2001. Vol. 2001, Part V. P. 119–132.
89. Б. С. Драч, И. Ю. Долгухина, А. Д. Синица. Некоторые реакции циклизации ω -хлор- ω -ациламидоацетофенонов // Химия гетероциклических соединений. 1974. Вып. 10, № 7. С. 810-812.
90. E. Abignente, P. Caprariis, G. Martino, R. Patscot. Research on heterocyclic compounds. XXI. Synthesis of imidazo[2,1-*b*]benzothiazole and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1987. Vol. 24, № 1. P. 155–158.
91. Z. Cesur, H. Guner, G. Otuk. Synthesis and antimycobacterial activity of new imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives // European Journal of Medicinal Chemistry. 1994. Vol. 29, № 12. P. 981–983.
92. N. Cesur, Z. Cesur, H. Guner, and B. O. Kasimogullari. Fused heterocycles: synthesis of some new imidazothiazoles // Heterocyclic Communications. 2002. Vol. 8, № 5. P. 433-438.
93. A. O. Abdelhamid, M. A. M. Afifi. Reactions of hydrazidoyl halides: synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazole, thiazolo[2,3-*c*]-as-triazole and heterocyclic enaminonitriles // Phosphorus and Sulfur and the Related Elements. 1988. Vol. 36, № 1-2. P. 129–133.
94. F. A. Abdel-Mohdy, A. O. Abdelhamid. Reactions with hydrazidoyl halides VIII: Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles, imidazo[2,1-*b*]thiazoles and imidazo[2,1-*b*]benzthiazoles // Archives of Pharmacal Research. 1992. Vol. 15, № 1. P. 9-13.

95. A. O. Abdelhamid, E. K. A. Abdelall, Y. H. Zaki. Reactions with hydrazoneoyl halides 62: Synthesis and antimicrobial evaluation of some new imidazo[1,2-*a*]pyrimidine, imidazo[1,2-*a*]pyridine, imidazo[1,2-*b*]pyrazole, and quinoxaline derivatives // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2010. Vol. 47, № 2. P. 477–482.
96. S. Nielek, T. Lesiak. Chemistry of thiazole, I. Synthesis and properties of 2,3,5,6-tetrahydro-6-(3-methylbenzofuran-2-yl)imidazo[2,1-*b*]thiazole // *Chemische Berichte*. 1982. Vol. 115, № 3. P. 1247–1251.
97. A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, G. Farruggia, C. Stefanelli, L. Masotti, M. W. Kunkel. 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 // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49, № 26. P. 7897–7901.
98. S. Mishra, K. Monir, S. Mitra and A. Hajra. $\text{FeCl}_3/\text{ZnI}_2$ -Catalyzed synthesis of benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole through aerobic oxidative cyclization between 2-aminobenzothiazole and ketone // *Organic Letters*. 2014. Vol. 16, № 23. P. 6084–6087.
99. S. Ponnala, S. Kumar, B. A. Bhat and D. P. Sahu. Synthesis of bridgehead nitrogen heterocycles on a solid surface // *Synthetic Communications*. 2005. Vol. 35, № 7. P. 901-906.
100. T. Hiraoka. Studies on scetylenic compounds. XXXVII. The cyclization reaction of some propargylammonium halide derivatives // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1964. Vol. 12, № 7. P. 813-820.
101. T. A. Kamali, M. Bakherad, M. Nasrollahzadeh, S. Farhangi, D. Habibi. Synthesis of 6-substituted imidazo[2,1-*b*]thiazoles via Pd/Cu-mediated Sonogashira coupling in water // *Tetrahedron Letters*. 2009. Vol. 50, № 39. P. 5459–5462.
102. T. A. Kamali, D. Habibi, M. Nasrollahzadeh. 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 // *Synlett*. 2009. Vol. 2009, № 16. P. 2601–2604.

103. M. Bakherad, A. Keivanloo, B. Bahramian, T.A. Kamali. Synthesis of novel 6-(substituted benzyl)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazole catalyzed by polystyrene-supported palladium (II) ethylenediamine complex // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2009. Vol. 20, № 5. P. 907–912.

104. M. A. Omar, W. Frey, J. Conrad and U. Beifuss. 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 // *The Journal of Organic Chemistry*. 2014. Vol. 79, № 21. P. 10367–10377.

105. Y. Tanabe, A. Kawai, Y. Yoshida, M. Ogura, and H. Okumura. Preparation of fused thiadiazolo- and imidazobenzothiazoles from 2-amino-benzothiazoles. Their fungicidal activity // *Heterocycles*. 1997. Vol. 45, № 8. 1579-1588.

106. G. Kaugars, S. E. Martin, S. J. Nelson, and W. Watt. Synthesis of 2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles // *Heterocycles*. 1994. Vol. 38, № 12. P. 2593-2603

107. E. Oehler, H. S. Kang, E. Zbiral. Regioselektive cyclisierungsreaktionen acylsubstituierter epoxyphosphonate mit 2-mercaptopiazolen: synthesen von thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-, imidazo[2,1-*b*]thiazol- und thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-derivaten // *Chemische Berichte*. 1988. Vol. 121, № 5 P. 977–990.

108. B. C. Караван, В. А. Никифоров. Образование тиазолов в реакции 2-алкокси-2-трифторметил-3-фенилоксиранов с тиомочевинами // Журнал органической химии. 1999. Вып. 35. С. 762–766.

109. H. A. Hammouda and N. Ishikawa. Preparation of fluorinated imidazole derivatives using hexafluoro-1,2-epoxypropane // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1978. Vol. 51, № 10. P. 3091–3092.

110. F. Laduron, Z. Janousek, and H. G. Viehe. α - or β -trifluoromethyl epoxysulfones: New C3 reagents for heterocyclisation // Journal of Fluorine Chemistry. 1995. Vol. 73, № 1. P. 83–86.
111. M. Bandy and A. Robert. Obtention d'intermediaires tetrahedriques au course de la reaction des gem dicyanoepoxydes avec les thioamides substitués. Evolution de ces intermediaires en thiazoles mesoioniques // Tetrahedron Letters. 1980. Vol. 21, № 26. P. 2517–2520.
112. M. M. Ghorab and A. I. El-Batal. Synthesis of some new thiazole derivatives, antifungal activity and ultrastructure changes of some mycotoxine producing fungi // Boll. Chim. Farm. 2002. Vol. 141, № 2. P. 110–117.
113. M. Ochiai, Y. Nishi, S. Hashimoto, Y. Tsuchimoto, and D.-W. 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 // Journal of Organic Chemistry. 2003. Vol. 68, № 20. P. 7887–7888.
114. Z. Liu, Z.-C. Chen, and Q.-G. Zheng. 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 // Journal of Chemical Research (S). 2003. P. 715–717.
115. T. Neochoritis, N. Eleftheriadis, C. A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou. 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 // Tetrahedron. 2010. Vol. 66, № 3. P. 709–714.
116. N. A. Mir, T. A. Shah, S. Ahmed, M. Muneer, N. P. Rath, M. Ahmad. One pot synthesis of imidazo[2,1-*b*]thiazoles and benzo[*d*]thiazolo[3,2-*a*]imidazoles // Tetrahedron Letters. 2014. Vol. 55, № 10. P. 1706–1710.
117. H. Bienayme and K. Bouzid. A new heterocyclic multicomponent reaction for the combinatorial synthesis of fused 3-aminoimidazoles // Angewandte Chemie International Edition. 1998. Vol. 37, № 16. P. 2234–2237.

118. M. M. Mohammad, A. N. Mahsa, M. Peiman. Catalyst-free three-component reaction between 2-aminopyridines (or 2-aminothiazoles), aldehydes, and isocyanides in water // Tetrahedron Letters. 2007. Vol. 48, № 41. P. 7263–7265.

119. M. B. Tehrani, S. Emami, M. Asadi, M. Saeedi, M. Mirzahekmati, S. M. Ebrahimi, M. Mahdavi, H. Nadri, A. Moradi, F. H. Moghadam, S. Farzipour, M. Vosooghi, A. Foroumadi, A. Shafiee. Imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as new inhibitors of 15-lipoxygenase // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. Vol. 87. P. 759-764.

120. G. Mugunthan, D. Sriram, P. Yogeeshwari, K.P.R. Kartha. Synthesis and biological evaluation of sugar-derived chiral nitroimidazoles as potential antimycobacterial agents // Carbohydrate Research. 2011. Vol. 346, № 13. P. 1760–1766.

121. Pyl T., Wuensch K. H., Beyer H. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, II. Nitrierung der 6-phenyl-imidazo[2,1-*b*]thiazole // Justus Liebigs Ann. Chem. 1962. P. 657.

122. 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. // Heterocyclic Communications. 2002. Vol. 8, № 2. P. 151–156.

123. Saldabol N.O. Nitrosation and bromination of 6-(2'-furyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole and its derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1972. P. 1223.

124. Paolini J. P., Lendvay L. J. Heterocyclic systems with a bridgehead nitrogen. II. 6-Chloroimidazo[2,1-*b*]thiazole and some of its 5-substituted derivatives // Journal of medicinal chemistry. 1969. Vol. 12, № 6. P. 1031–1034.

125. Straley, J. M., & Fisher, J. G. U.S. Patent No. 3,573,289. 1971. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

126. Bigg D. C. H., Faull A.W., Purvis S. R. 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 // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1977. Vol. 14, № 4. P. 603–606.

127. Pyl T., Giebelmann R., Beyer H. Über bicyclische Heterocyclen mit gemeinsamem Stickstoffatom, I. Zur Kenntnis der Imidazo[2,1-*b*]thiazole // Justus Liebigs Annalen der Chemie. 1961. Vol. 643, № 1. P. 145.

128. Andreani A. Synthesis of 6-substituted formylimidazo[2,1-*b*]thiazoles // Bollettino Chimico Farmaceutico. 1979. Vol. 118, № 11. P. 694.

129. N. Saldabol, L. L. Zeligman, and L. A. Ritevskaya, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1975. P. 1208

130. T. E. Hoover, S. Färber, and W. J. Becker, German Patent 2,008,494 (1980).

131. Saldabol N.O., Zeligman L.L., Ritevskaya L.A. Mannich bases and methiodides of 6-(2-furyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole and its substituted derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1975. Vol. 11, № 9. P. 45.

132. Saldabol N.O., Lando O.E. 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 // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1978. Vol. 14, № 2. P. 211–215.

133. Sawhney S. N., Kodali R. D., Dindsa G. S. and Singh S. P. // Indian J. Chem., Sect. B. Vol. 21. P. 134.

134. Costakis E., Hamogeorgakis M. and Tsatsas G. // Chimica Chronika, New Series. 1978. Vol. 7. P. 171.

135. Meyer H., Horstmann H., Moeller E. and Garthoff B., German Patent DE 3,020,421 (1981).

136. Muro T., Nakao T. and Ogawa K., Japanese Patent 76 11,784 (1976).

137. Abigenti E., Arena F., Caprariis P. De, Feireri C., Marmo E., Ottavo R., Rossi F. and Giasi M. // Farmaco Ed. Sci. 1981. Vol. 36. P. 893.

138. Abigenti E., Arena F., Arena M., Carola M., Caprariis P. De, Caputi A. P., Rossi F., Giordano L., Vacca C., Lampa E. and Marmo E. // Farmaco Ed. Sci. 1979. Vol. 34. P. 417.

139. Paolini J. P. and Lendvay L. J., U.S. Patent, 3,632,816 (1972).
140. Muro T., Ogawa K. and T. Nakao, Japanese Patent 76 125,097 (1976).
141. Andreani A., Bonazzi D. and Rambaldi M. // Farmaco Ed. Sci. 1980. Vol. 35. P. 896.
142. Fndreani A., Bonazzi D. and Rambaldi M. Potential antitumor agents, VII. 5-Substituted 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazoles // Arch. Pharm. 1982. Vol. 315, № 5. P. 451 – 456.
143. Andreani A., Rambaldi M., Bonazzi D. and Greci L. // Boll. Chim Farm. 1980. Vol. 119. P. 647.
144. Glover E. E. and Vaughan K. D. Synthesis of 7,7'-azoimidazo[2,1-*b*]thiazolium salts // Chem. Soc., Perkin Trans. I. 1974. P. 1137–1138.
145. Abe N., Nishikawa T. and Komoto N. Studies on heteropentalenes. II. Cycloaddition of imidazo[2,1-*b*]thiazoles, thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole and imidazo[2,1-*b*]benzothiazole with a reactive acetylenic ester // Bull. Chem Soc. Japan. 1980. Vol. 53, № 11. P. 3308–3312.
146. Potts K. T. and Kanemasa S. Mesoionic compounds. 49. Ring annulation with heterocyclic ylides. Annulation of pyridones to the imidazole and 1,2,4-triazole systems // J. Org. Chem. 1979. Vol. 44, № 22. P. 3803–3808.
147. Andreani A., Bonazzi D., Rambaldi M., Fabbri G. and Rainsford K. D. // Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther. 1982. Vol. 17. P. 271.
148. Ordzhonikidze All-Union Scientific Research Chemical-Pharmaceutical Institute (P. M. Kochergin and T. A. Mazur); USSR Patent 196,868 (1967).
149. Saldabol N. O. and Lando O. E. // Zh. Org. Khim. 1977. Vol. 13. P. 2626.
150. Островский В.А. Гибкие производства малотоннажных химических продуктов // Соросовский образовательный журнал. 2000. Т. 6, № 12. С. 56–63.

151. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с.
152. Майофис Л.С. Технология химико-фармацевтических препаратов. – Л.: МЕДГИЗ, 1958. – 539 с.
153. Е.В. Сухоносова, В.Е. Стациок, Г.И. Остапенко, А.С. Бунев. Циклизация бромидов 2-амино-4-метил-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтил)тиазолов в водной среде – простой способ получения замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазола. // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. № 12. С. 1872-1975.
154. A. Furlan, F. Colombo, A. Kover et al. Indification of new aminoacid 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;
155. 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.
156. R. B. Mohan, G. T. Reddy, N. C. G. Reddy. Substrate directed regioselective monobromination of aralkylketones using *N*-bromosuccinimide catalysed by active aluminiumoxide: α -Bromination versus ring bromination // ISRN Organic Chemistry. 2014. Vol. 2014. P.1–11.
157. A. Arcoria // Annali di Chimica. 1967. Vol. 57, № 11. P. 1228–1250.
158. W. D. Langley. *p*-Bromophenacylbromide // Organic Syntheses. 1941. Coll. Vol. 1. P.127.
159. A. Cutler, T. Stenger, S. M. Suter. New antibacterial agents. 2-Acylamino-1-(4-hydrocarbonylsulfonylphenyl)-1,3-propanediols and related compounds // Journal of American Chemistry Society. 1952. № 5. P. 5475-5481.

ПРИЛОЖЕНИЕ

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 – 8.20 (m, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 20.5, 7.7 Hz, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.18 (s, 4H).

