

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

Институт химии и энергетики
(наименование института полностью)

Центр медицинской химии
(наименование)

04.03.01 Химия

(код и наименование направления подготовки)

Медицинская и фармацевтическая химия
(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

на тему Синтез новых полифункциональных тиазолов

Обучающийся

Е.Д. Денисова

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

д.х.н., доцент, З.П. Белоусова

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

Консультант

А.Ю. Кудинов

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы Фамилия)

Аннотация

Целью представленной выпускной квалификационной работы является получение библиотеки ранее не описанных низкомолекулярных производных 4-(1H-триазол-4-ил)-1,3-тиазоламина и первичная оценка их активности с помощью молекулярного докинга.

В литературном обзоре раскрыты подходы к синтезу тиазолов на основе реакции Ганча между галогенкарбонильными соединениями и тиомочевинами или тиоамидами. Описана роль в медицинской химии соединений, содержащих тиазольный скаффолд — такое гетероциклическое ядро часто можно встретить в составе соединений, имеющих противораковую активность и являющихся ингибиторами онкогенных протеинкиназ.

Экспериментальная часть описывает синтетические процедуры, направленные на получение серии исходных соединений, а также небольшой комбинаторной библиотеки. Приведены спектры ЯМР и результаты молекулярного докинга.

Работа изложена на 50 страницах, содержит 9 рисунков, 1 таблицу и список из 50 источников, большая часть из которых является иностранными.

Abstract

The aim of this graduation project is to preparation a library of previously undescribed low-molecular-weight derivatives of 4-(1H-triazol-4-yl)-1,3-thiazolamine and initial assessment of their activity using molecular docking. Thiazole containing compounds can often be found among oncogenic kinase inhibitors. Expanding the chemical space of such molecules is an important task in modern medicinal chemistry.

The graduation work consists of an explanatory note, an introduction, three parts on 50 pages, 9 figures, 1 tables, the list of 50 references including foreign sources.

The literature review describes a key approach to the synthesis of target compounds based on the Hantzsch method. The biological activity of some thiazole-containing compounds has been described.

The second and third parts are devoted to a description of synthetic protocols and a discussion of the results obtained. Synthesis procedures aimed at obtaining a combinatorial library and the results of molecular docking are disclosed. The resulting compounds are potentially inhibitors of some oncogenic kinases, for example, EGFR (epidermal growth factor receptor), and are recommended for *in vitro* studies.

Содержание

Введение.....	6
1 Литературный обзор	7
1.1 Синтез тиазолов	8
1.2 Биологическая активность тиазолов	17
2 Результаты и их обсуждение.....	20
2.1 Синтез производных 4-(1H-триазол-4-ил)-1,3-тиазоламина	20
2.2 Молекулярный докинг.....	25
3 Экспериментальная часть.....	29
3.1 Реагенты и оборудование.....	29
3.2 Очистка и сушка растворителей.....	29
3.3 Синтез исходных соединений.....	30
Заключение	44
Список используемых источников.....	45

Определения, обозначения и сокращения

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями

Me	Метил
Et	Этил
Ph	Фенил
Ts	Тозил
DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
AcOH	Уксусная кислота
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
<i>i</i> -PrOH	Изопропиловый спирт
Me ₂ CO	Ацетон
TFA	2,2,2-трифторуксусная кислота
ЛВЖ	Легковоспламеняющаяся жидкость

Введение

Онкологические заболевания входят в пять ведущих причин смертности по версии Всемирной организации здравоохранения. За последние десять лет среди одобренных для использования в клинической практике препаратов часто можно было встретить малые молекулы, являющиеся ингибиторами онкогенных киназ. Особое место в списке таких лекарств занимают структуры, включающие в свой состав тиазольное ядро. Данный гетероцикл является метаболически стабильным, относительно легко поддается функционализации, имеет плоскую геометрию, способную обеспечить аффинное связывание в активном сайте киназы.

Целью данной работы стало получение библиотеки ранее не описанных низкомолекулярных производных 4-(1H-триазол-4-ил)-1,3-тиазоламина и первичная оценка их активности с помощью молекулярного докинга.

Для достижения цели нами были поставлены следующие задачи:

- 1) синтез бромацетил-1,2,3-триазолов и различных производных арилтиомочевины в качестве исходных соединений;
- 2) синтез первичной библиотеки целевых соединений с помощью комбинаторного синтеза на основе реакции Ганча;
- 3) проведение молекулярной стыковки в активные сайты ряда онкогенных киназ для первичной характеристики возможных мишеней действия синтезированных соединений.

1 Литературный обзор

Подходы к синтезу тиазольного кольца довольно многочисленны, и данный скромный по своему объему литературный обзор не стремится охватить их все. На рисунке ниже приведена классификация способов сборки тиазолов согласно участвующим в реакции синтонам. Данная классификация справедлива также для соединений, содержащих в своей основе тиазолиновый и тиазолидиновый скаффолды (рисунок 1).

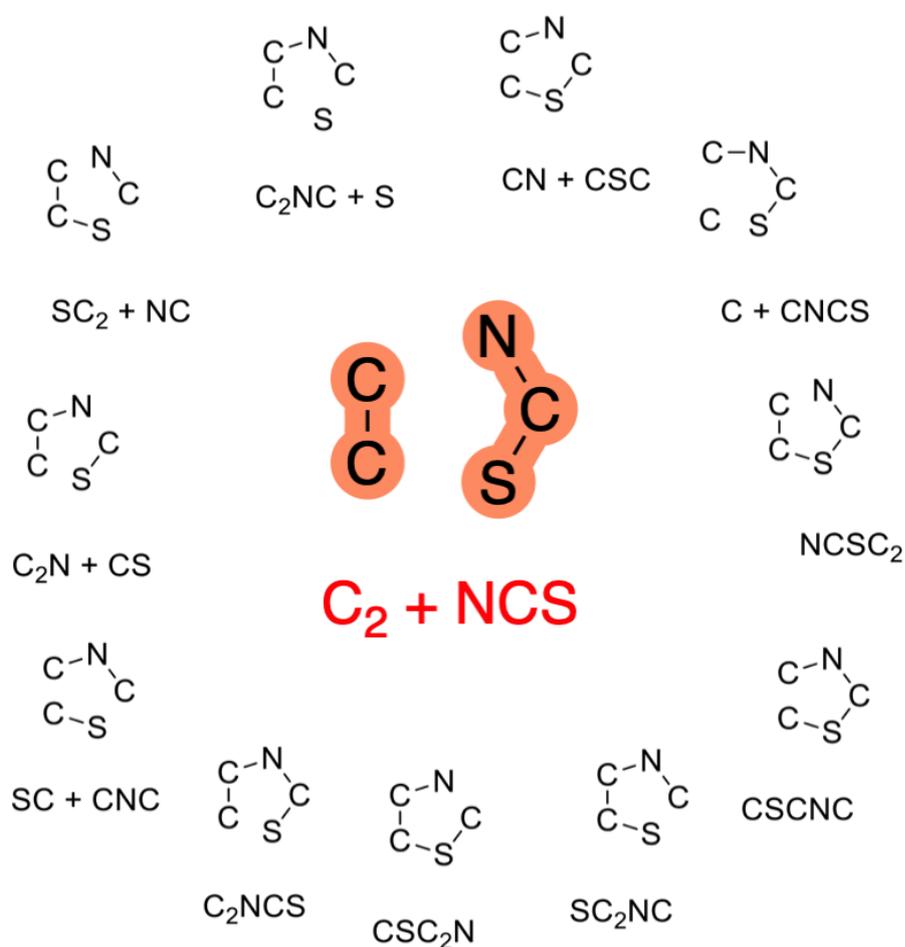


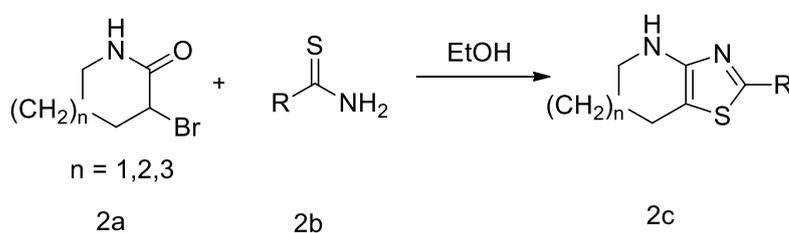
Рисунок 1 — Ретросинтетическая классификация способ сборки тиазольного ядра

1.1 Синтез тиазолов

Основной упор будет сделан на один из самых часто применяемых подходов к сборке тиазолов — синтез Ганча. Суть данного подхода, относящегося к классу C-C + NCS, заключается во взаимодействии α -галогенкетонов или их аналогов с соединениями, содержащими два гетероатома и кольцевой (C₂) углерод. В качестве носителя этого трехатомного синтона часто выступают тиамиды или тиомочевины [1].

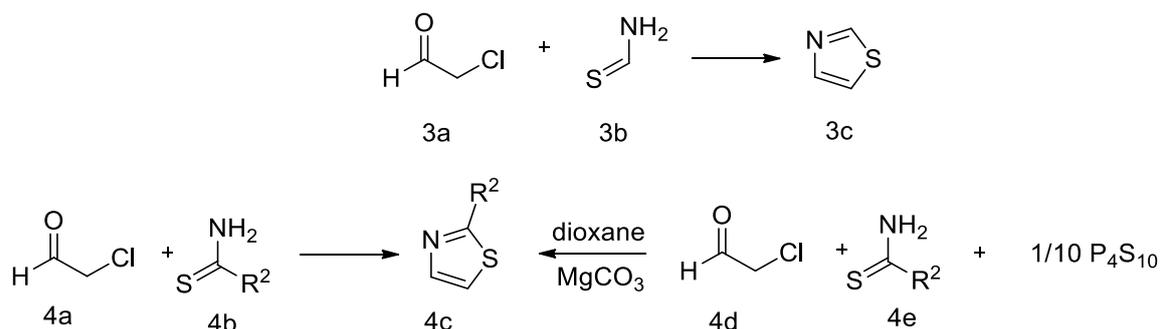
Галогенкарбонильный мотив может быть включен в состав цикла: как было продемонстрировано в работе [2], взаимодействие различных по размеру кольца бромлактамов с тиамидами может приводить к получению конденсированным производным тетрагидротиазолопиридина **2c**. Показано, что данная реакция протекает с выходами выше 50% (схема 1) [2].

Схема 1



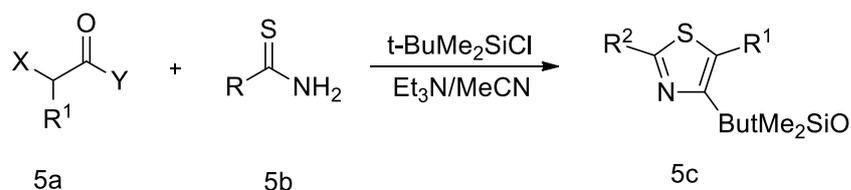
Взаимодействие хлорацетальдегида с метантиоамидом может позволить получить незамещенный тиазол так, как это показано на схеме ниже, однако стоит отметить, что из-за нестойкости серного аналога формамида в кислых средах, данное превращение протекает с крайне низкой урожайностью. Использование других тиамидов, отличающихся менее выраженной ацидофобностью, позволяет повысить выходы. Данные реакции проводят в присутствии сульфида фосфора и карбоната магния в 1,4-диоксане (схема 2)

Схема 2



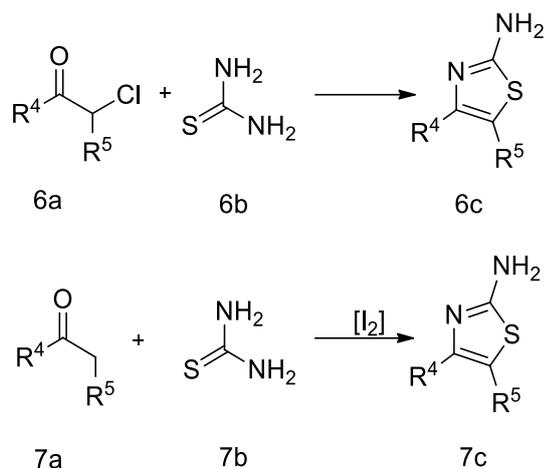
Гидрокизамещенные по четвертому положению производные тиазолов синтезируются из α -галогенкарбоновых кислот. В качестве носителя N-C-S фрагмента все также выступают тиоамиды/тиомочевины, а реакцию, как правило, проводят в присутствии TBDMSCl. Защищенные по OH-группе тиазолы могут быть получены с выходами, близкими к количественным (схема 3) [3].

Схема 3



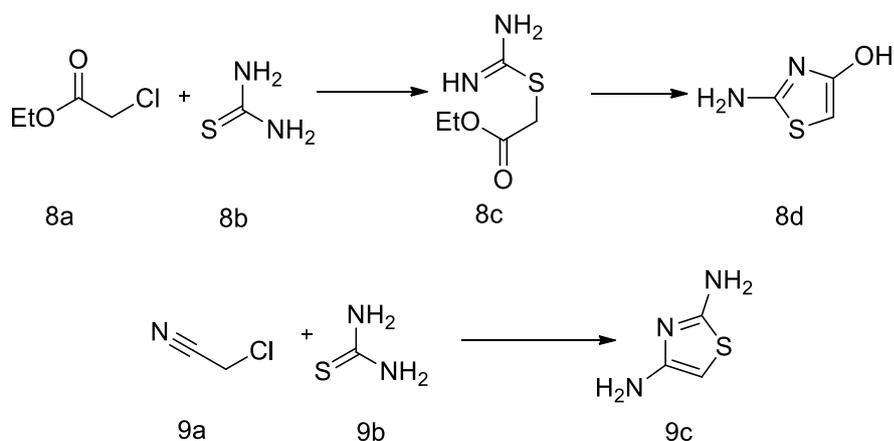
Использование галогенкетонов и тиомочевин в молярном соотношении 1:1 позволяет получать тиазолы с максимальной эффективностью — превращение протекает быстрее и проще, чем в случае ввода в реакцию тиоамидов [4]. Галогенкарбонильное производное можно генерировать *in situ* с использованием соответствующих источников [5] (схема 4).

Схема 4



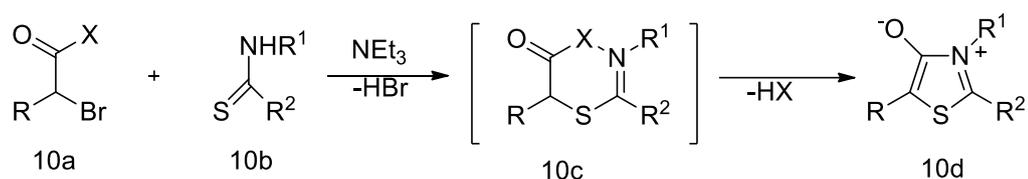
Другой способ получения 4-ОН-тиазолов заключается в конденсации α -галогенкарбонных кислот или их эфиров с тиомочевинной. Соединение **8d** можно синтезировать из этилхлорацетата и тиомочевинной с промежуточным образованием ациклического интермедиата **8c**. **9a**, включающее нитрильную группу в качестве аналога карбонильной реагирует схожим образом. Реакцию проводят при нагревании в этаноле с получением диаминозамещенного тиазола **9c** (схема 5).

Схема 5



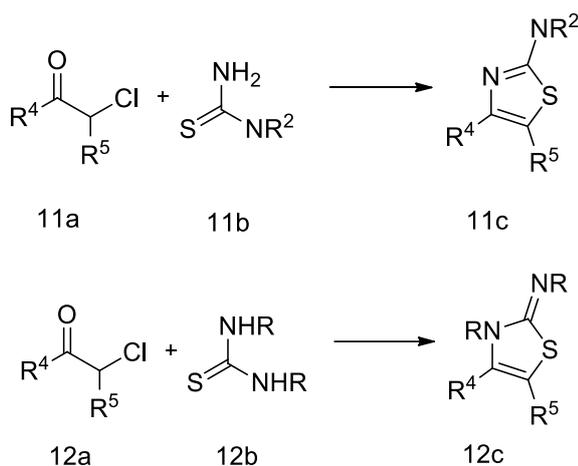
Замещенные производные тиомочевин также позволяют получать целевые соединения с приемлимыми выходами в относительно мягких условиях. Например, как показано на схеме ниже, взаимодействие **10b** с соединением, α -бромкарбонильный фрагмент, позволяет получить цвиттерионный тиазол **10d** (схема 6) [6].

Схема 6



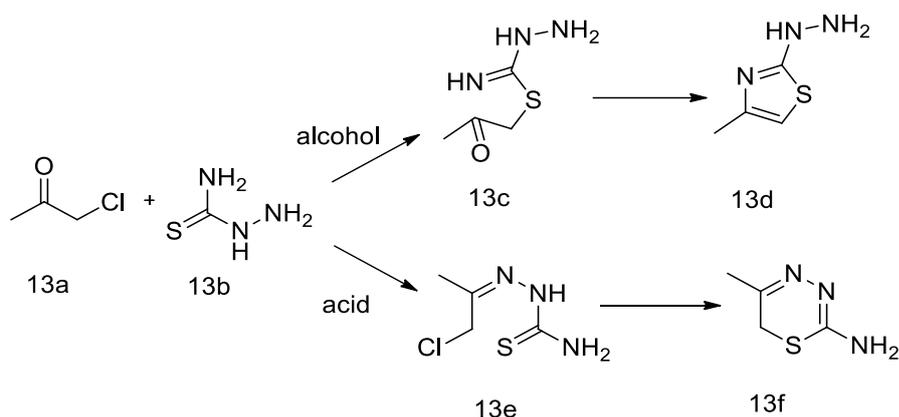
Аналогично обстоит ситуация с диазмищенными тиомочевинами. Их конденсация с **11a**, как было продемонстрировано в работе [7], приводит к функционализированным по четвертому и пятому положениям тиазолам **11c** и **12c** (схема 7).

Схема 7



Вовлечение в реакцию тиосемикарбазида **13b** приводит 2-гидразинилтиазолу **13d** в случае проведения реакции в спирте. Подкисление среды опосредует образование тиодиазина **13f** (схема 8) [7].

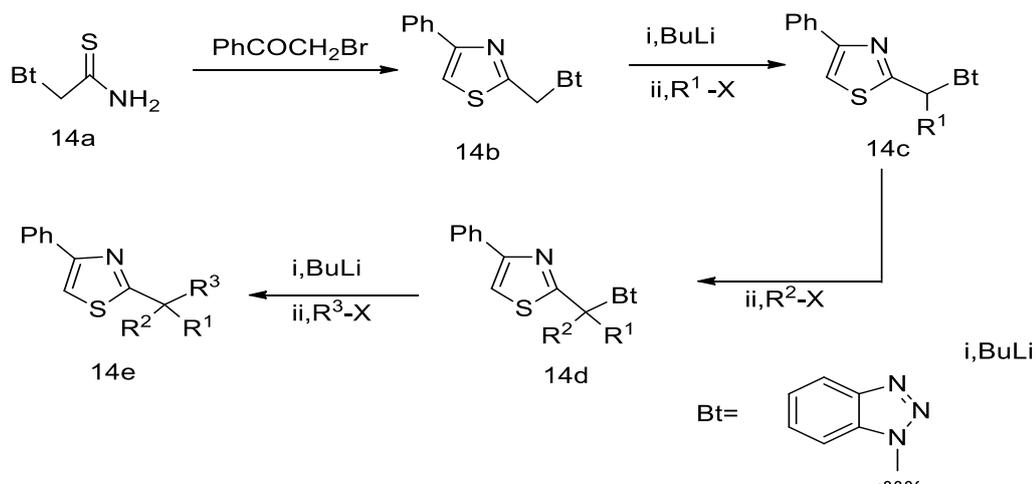
Схема 8



Также стоит отметить, что галогенкарбонильные соединения позволяют осуществить сборку тиазольного кольца в реакциях с дитиокарбаматами — амидами нестойких дитиокарбоновых кислот [8].

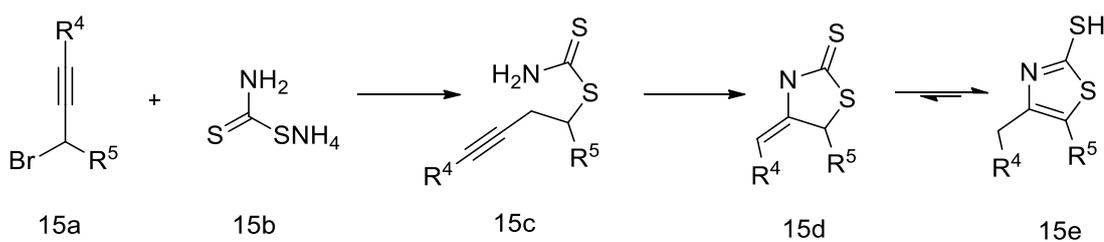
На схеме ниже представлен способ синтеза функционализированного по второму положению тиазола **14c** с использованием бензотриазолзамещенного тиоацетамида. Полученное соединение затем легко алкилируется по метиленовой группе (схема 9) [9].

Схема 9



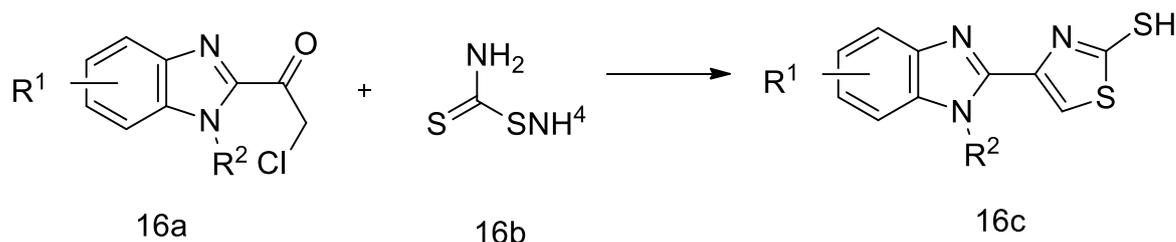
α -Бромацетилены в роли аналогов карбонильных соединений приводят к меркаптопроизводным тиазолов. Так, реакция с дитиокарбоматом аммония в спирте позволяет получить **15d**, который, однако, сразу же таутомеризуется в **15e** (схема 10).

Схема 10



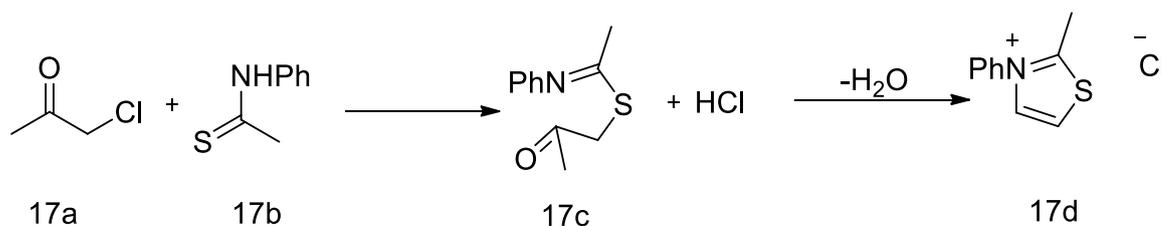
Бензимидазолсодержащий хлорметилкетон в реакции с тем же аммонийным **15b** приводит к биологически активному соединению **16с**, полученному с хорошим выходом (схема 11)

Схема 11



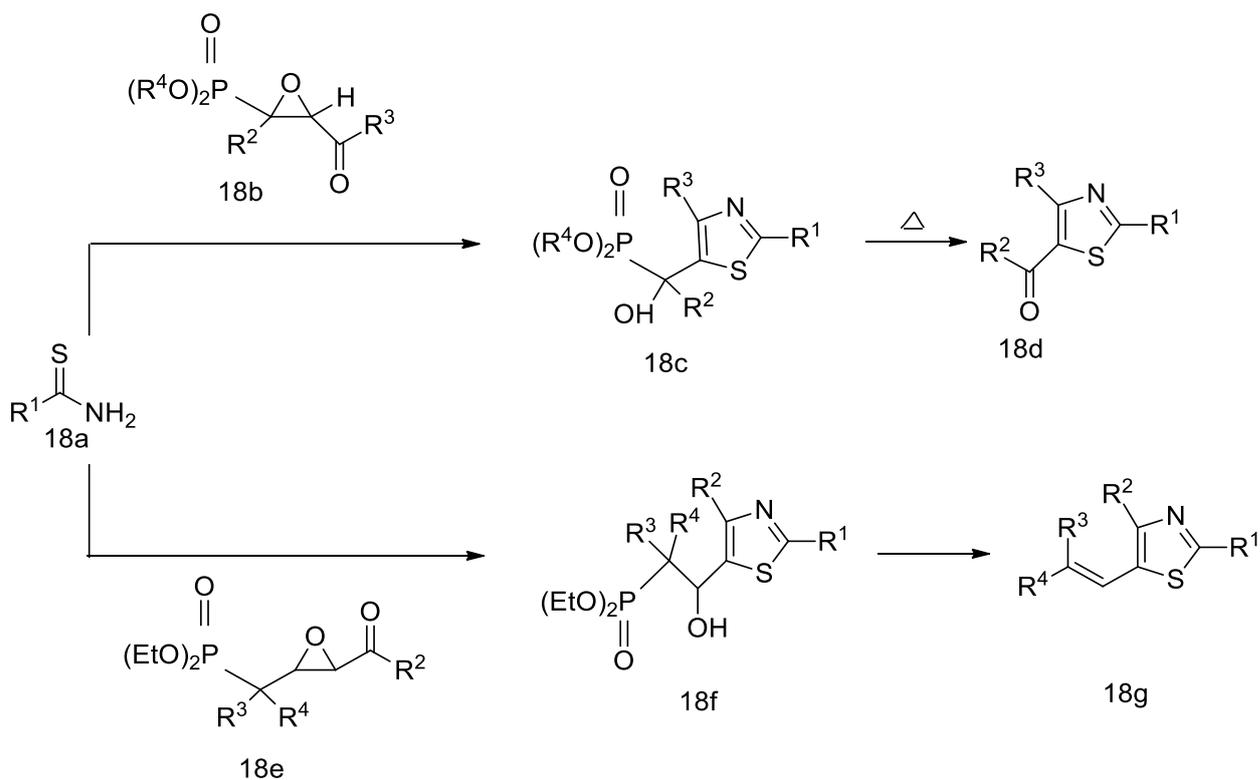
N-замещенные тиамиды приводят к соответствующим солям тиазолов — так, как показано на схеме 12 (схема 12).

Схема 12



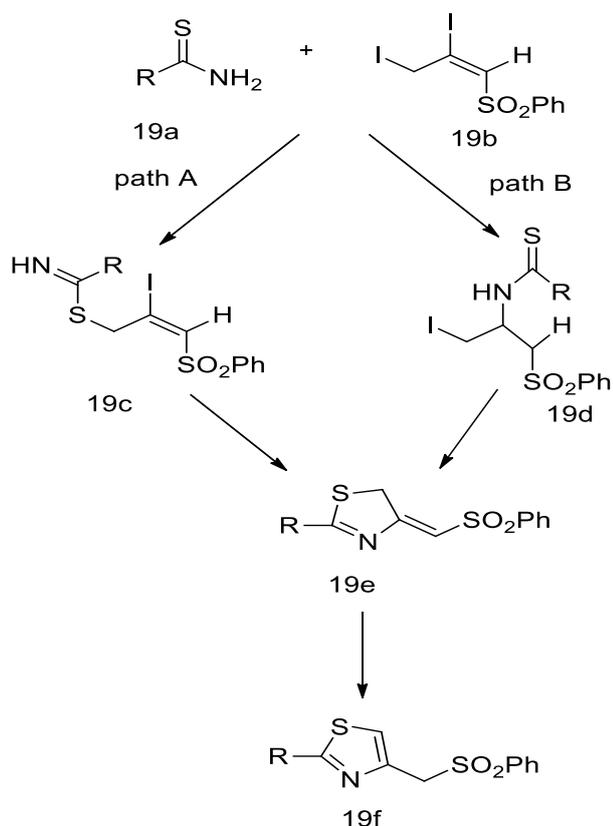
Тиамиды могут быть вовлечены в реакцию с эпокисодержащими оксоалкилфосфонатами. Последующий щелочной гидролиз или пиролиз образующегося интермедиата **18c** проводит к ацил-функционализированному тиазолу **18d** [10].

2,3-Эпоксифосфанаты позволяют получить алкенилтиазолы, замещенные по пятому положению в присутствии фторида цезия [11, 12] (схема 13).

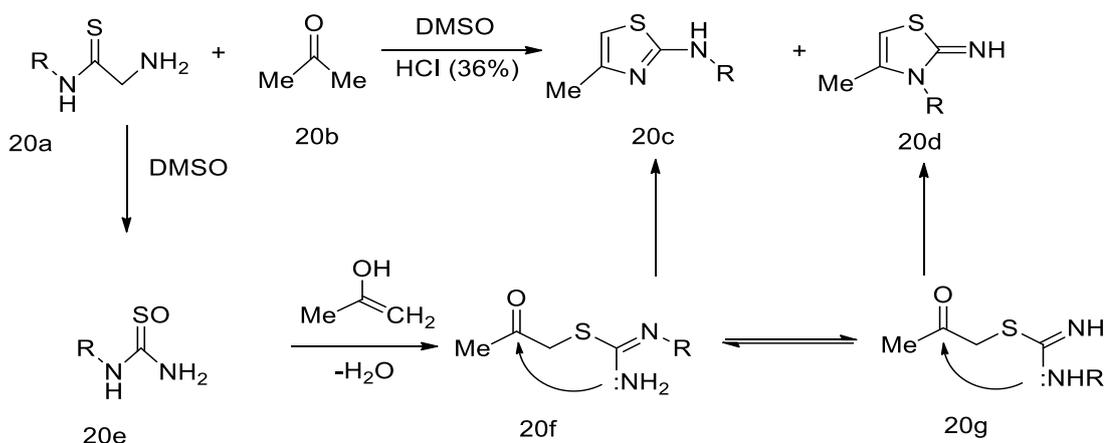


Енолизированные формы кетонов также вступают в реакцию и замещенными и незамещенными тиоамидами с получением тиазолов [13].

Взаимодействие тиоамидов с дииодофенилсульфонилэтаном **19e** приводит в конечном итоге к фенилсульфаонилметильным производным тиазолов, например, **19f**. Механизм данного превращения изучен слабо — предполагаются два основных пути (схема 14) [14].



α -галогенкетоны являются лакриматорами, и для комфортной работы в лаборатории их можно заменить на TsO- или MsO-производные. Получить с высокими выходами порядка 99% тиазолы можно взаимодействием функционализированного по атому азота тиобезамида и TsO-ацетофенона [15-18]. Взаимодействие с ацетоном также приводит к тиазолу. Ожидаемо, из-за отсутствия уходящей группы наряду с ожидаемым **20c** образуется также замещенный по азоту продукт **20d** (схема 15) [19-22].



Другие модификации синтеза Гачна, которые могут быть использованы для сборки тиазольного ядра, но не используемые часто в современной практике органического синтеза из-за низких выходов описаны в работах [23-27].

1.2 Биологическая активность тиазолов

Соединения, включающие тиазоловый скелет, проявляют широкий спектр биологической активности и проявляют себя как перспективные, в основном противораковые, препараты [28][29][30][31] — Дабрафениб **21** [32] — ингибитор мутанта ^{V800E}BRAF, Дазатиниб **22** [33] — ингибитор киназной активности химерного белка Bcr-Abl, опосредующего развитие миелоидного лейкоза, Восароксин **23** [34] — ингибитор топоизомеразы II человека (рисунок 2).

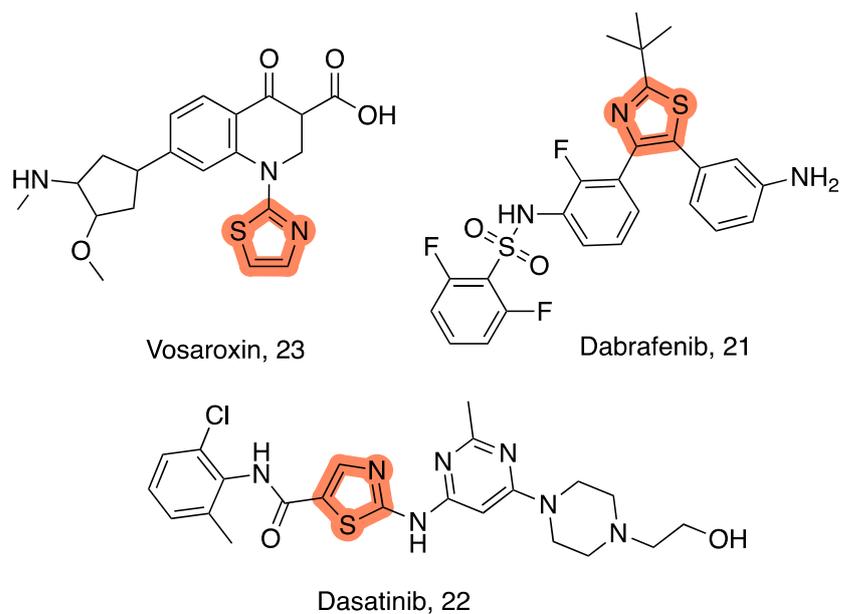


Рисунок 2 — Структуры Возароксина **23**, Дабрафиниба **21**, Дазатиниба **22**

Тиазольный мотив часто можно встретить в структурах ингибитор циклин-зависимых киназ (англ. CDKs) [35], [36][37]. Например, соединение **23** из работы [37] показывает наномолярные значения IC_{50} по отношению к CDK9 (рисунок 3)

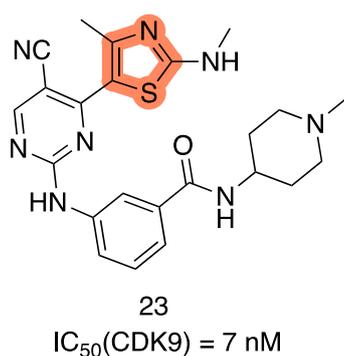


Рисунок 3 — Соединение **23**, наномолярный ингибитор CDK9

Также триазол используется в качестве базового скаффолда в составе ингибиторов ROCK — Rho-ассоциированной протеинкиназы, активность которой требуется снижать в случае артериальной гипертензии, эректильной дисфункции или для подавления потенциала опухолей к метастазированию. На рисунке ниже представлены соединения 24 и 25, являющиеся ингибиторами данной мишени с наномолярной активностью [38], [39] (рисунок 4).

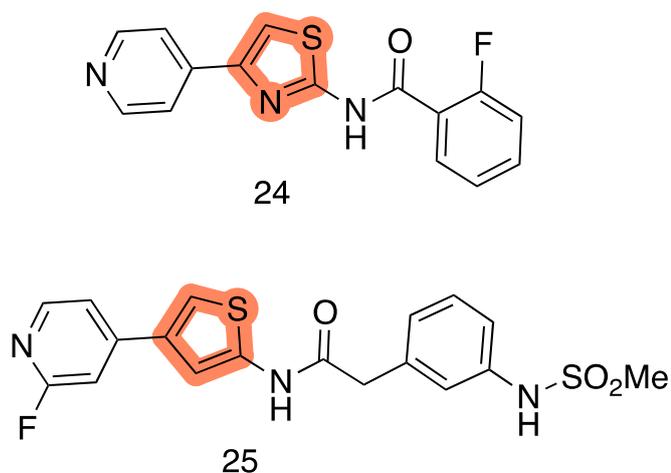


Рисунок 4 — Структуры ROCK ингибиторов **24** и **25**

2 Результаты и их обсуждение

Большое количество природных соединений, в частности, из морской среды, содержат гетероциклические фрагменты, такие как, тиазольные, оксазольные, тиазолиновые и оксазолиновые [40-45]. Во многих случаях они являются перспективным противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, противомаларийными препаратами. Принимая во внимание столь активный интерес к данному гетероциклу, получение новых функциональных производных тиазола является актуальной задачей и является целью данного исследования.

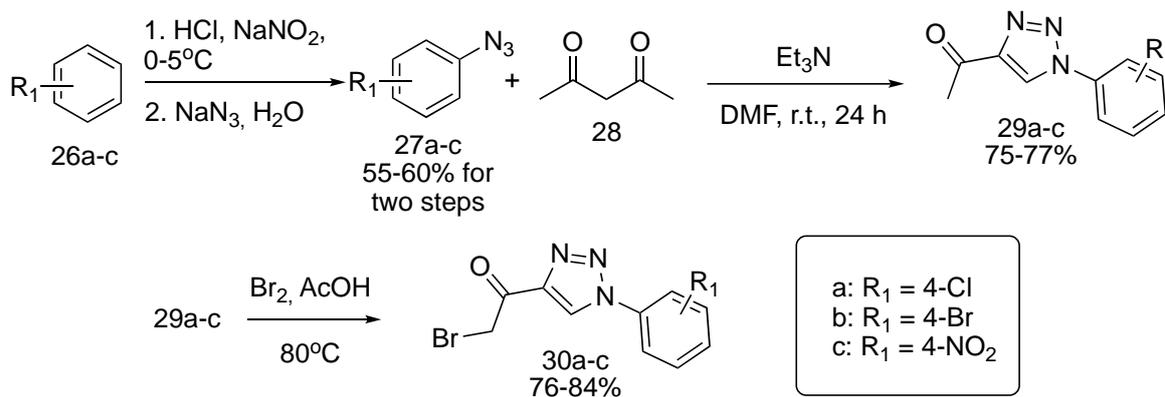
2.1 Синтез производных 4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3-тиазол-2-амин

Наиболее часто используемым методом синтеза тиазолов является синтез Ганча, заключающийся во взаимодействии α -галогенкарбонильного соединения с соединениями, несущими N-C-S фрагмент, например с тиоамидами и тиомочевинами. Данный метод позволяет получать полифункциональные тиазолы, содержащие разнообразные заместители.

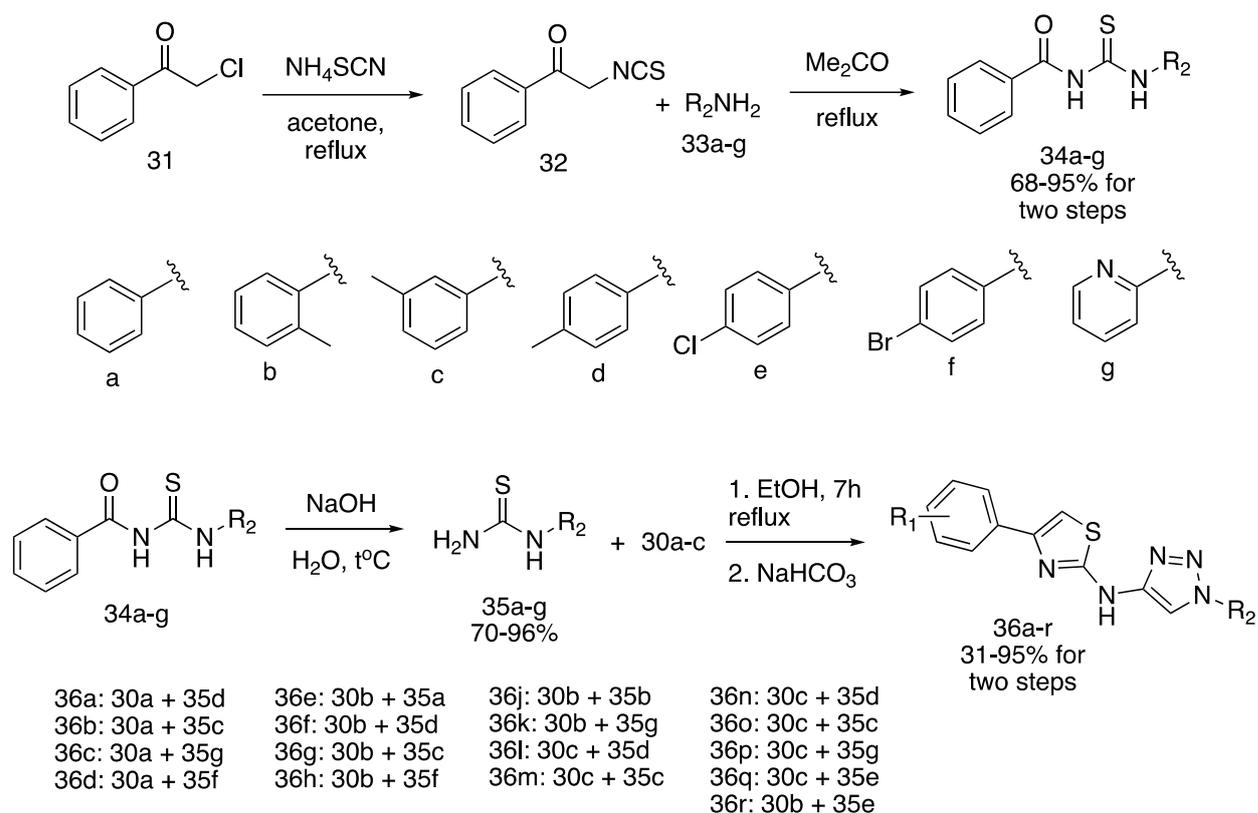
В настоящей работе нами исследована возможность получения новых полифункциональных тиазолов **36a-r**, содержащих в качестве одного из заместителей 1,2,3-тиазольный фрагмент на основе реакции Ганча.

В качестве билдинг блоков мы использовали серию бромацетил-1,2,3-тиазолов **30a-c** и различные производные тиомочевины **35a-g**. α -Бромкетоны **30a-c** были получены на основе арилазидов в ходе реакции их циклоприсоединения к енольной форме ацетилацетона под действием триэтиламина, с последующим бромированием образовавшихся кетонов молекулярным бромом в уксусной кислоте. *N*-арилтиомочевины были приготовлены стандартным методом на основе замещенных анилинов и 2-аминопиридина (схема 16).

Схема 16



Целевые триазоламины **36a-r** были получены в ходе семичасового кипячения бромацетил-1,2,3-триазолов **30a-c** с *N*-(пиридил)арилтиомочевинами **35a-g** в этиловом спирте с последующей обработкой гидрокарбонатом натрия. Данный синтез проводили параллельно. В ходе использования матрицы синтеза 3×7, удалось получить комбинаторную библиотеку, включающую 21 новое соединение (схема 16).



Стоит отметить, что, несмотря на наличие в молекуле α -бромкарбонильного соединения электроакцепторного 1,2,3-триазольного заместителя, выходы целевых триазолов варьируются от хороших до высоких. Так в случае реакции **30a-b** наибольшие выходы были достигнуты при реакции с *N*-арилтиомочевинами, содержащими электронодонорную метильную группу в *para*- и *meta*-положении, а наименьшие для реакции с *N*-(пиридин-2-ил)тиомочевинной. α -Бромкетон **30a** показал отсутствие зависимости влияния природы заместителя в тиомочевинах на выход реакции.

Строение полученных соединений однозначно установлено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H соединений **36a-r**, помимо сигналов химических сдвигов, характерных для протонов арильного заместителя 1,2,3-триазольного фрагмента и фрагмента арилтиомочевины, также присутствует синглет C_5H протона триазольного цикла в области 7.2-7.5 м.д (рисунок 5).

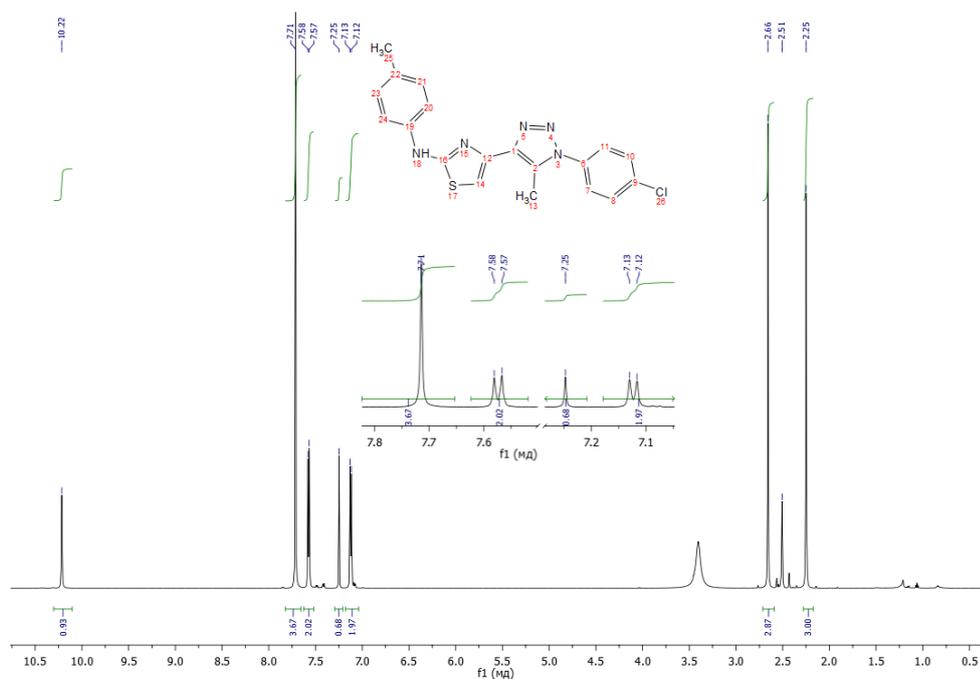


Рисунок 5 — ЯМР ^1H спектр 4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36a**

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы химических сдвигов атомов углерода C_5 , C_4 , C_2 тиазольного фрагмента в области 103-108 м. д., 140-143 м. д. и 160-165 м. д. соответственно (рисунок б).

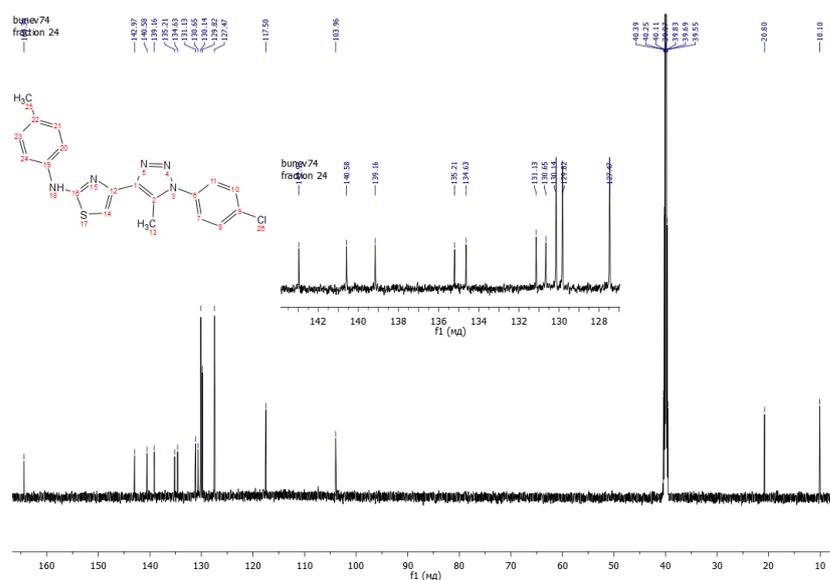


Рисунок 6 — ЯМР ^{13}C спектр 4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36a**

Дальнейшее однозначное соотнесение сигналов химических сдвигов ядер углерода, наблюдаемых в спектрах ЯМР ^{13}C со структурой синтезированных соединений, проводилось с применением гетероядерной корреляционной спектроскопии ЯМР в экспериментах НМҚС (^1H - ^{13}C) и рисунок 7).

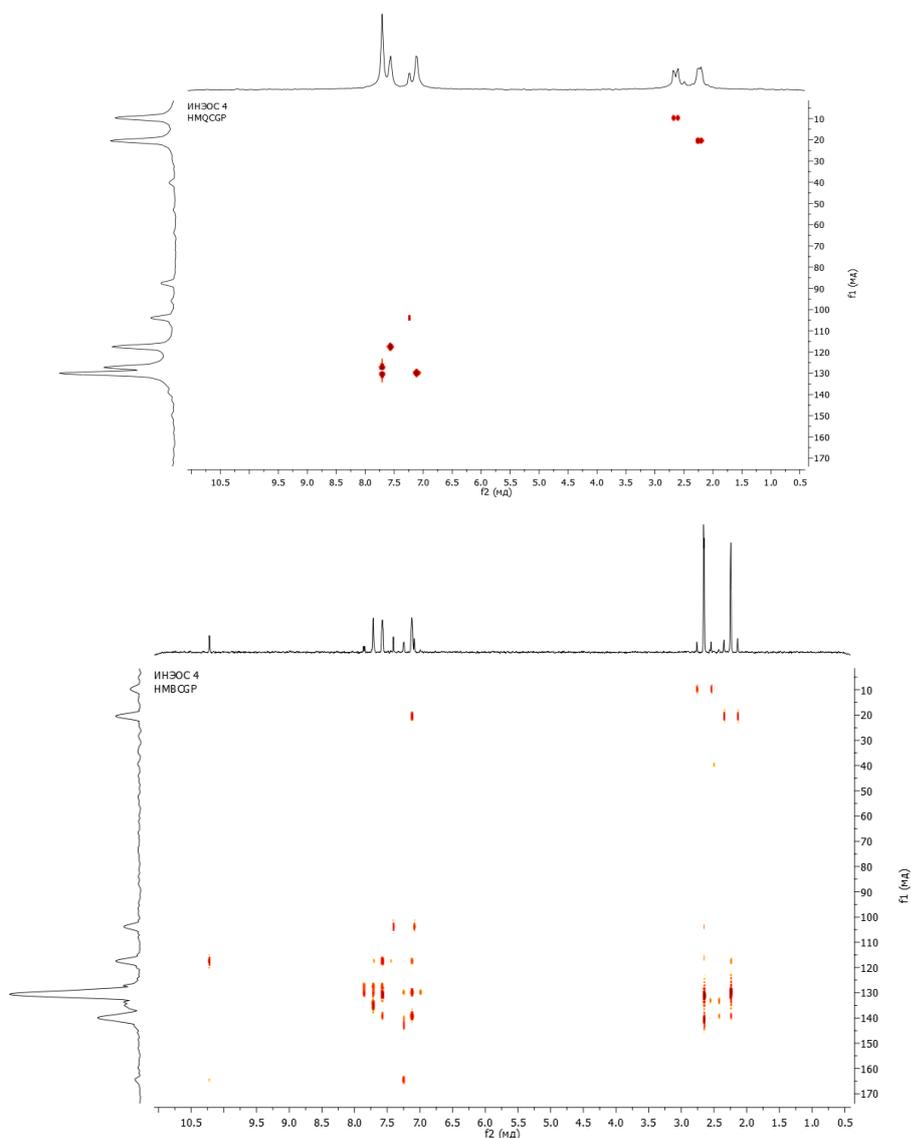


Рисунок 7 — ЯМР НМҚС (^1H - ^{13}C) и НМВС (^1H - ^{13}C) спектры 4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амина **36a**

На рисунке ниже приводятся гетероядерные корреляции для соединения **A1B4** по данным экспериментов: 1 – НМҚС (^1H - ^{13}C), 2 НМВС (^1H - ^{13}C) (рисунок 8)

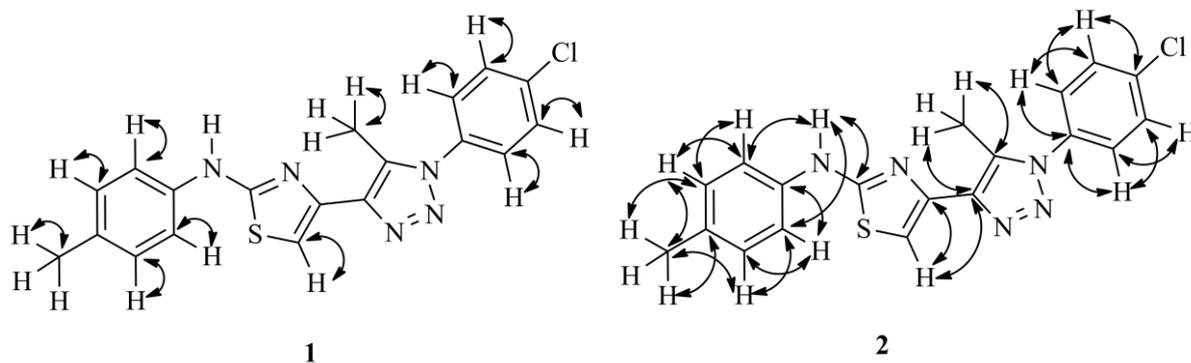


Рисунок 8 — Гетероядерные корреляции для соединения **36a** по данным экспериментов: 1 – НМҚС (^1H - ^{13}C), 2 – НМВС (^1H - ^{13}C)

В спектрах НМҚС наблюдались все корреляции ^1H - ^{13}C через одну связь, которые позволили однозначно соотнести сигналы химических сдвигов ядер углерода, связанных с водородом. Наличие кросс-пиков для ^1H - ^{13}C корреляций через две-три связи в спектрах НМВС позволило однозначно соотнести четвертичные атомы углерода арильных заместителей, тиазольного и 1,2,3-триазольного циклов с наблюдаемой спектральной картиной ЯМР ^{13}C спектров

2.2 Молекулярный докинг

Для оценки потенциальной биологической активности нами был проведен молекулярный докинг синтезированных тиазолсодержащих аминокислот в отношении связывания с рядом протеинкиназ регуляторного и метаболического типа.

На первом этапе необходимо было оптимизировать геометрию исследуемых молекулярных структур методом М06 теории функционала

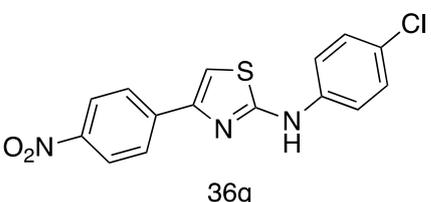
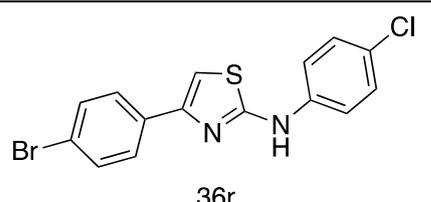
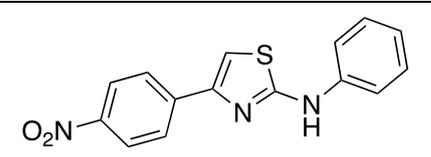
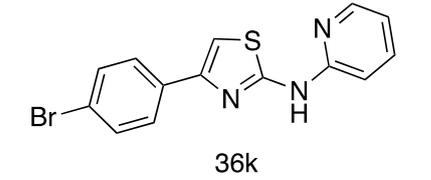
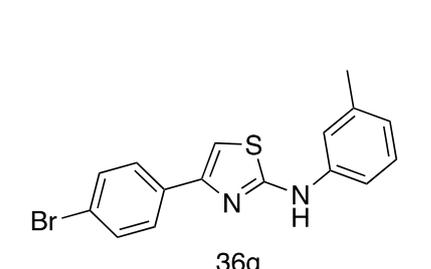
плотности в базисе 6-311G(2d,p), провести докинг в активном сайте связывания протеинкиназ и обработать полученные результаты.

Следующие белки были использованы для стыковки:

- **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;
- **EGFR 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) – рецептор фактора роста стволовых клеток.

В таблице ниже представлены обобщенные результаты молекулярного докинга для соединений лидеров. Стыковка была произведена с помощью алгоритма Glide [46]. Структуры белков были подготовлена и оптимизированы с помощью модуля Protein Preparation Workflow [47] ПО Schrodinger (таблица 1).

Таблица 1 — Обобщенные результаты докинга

Соединение	Мишень	ккал/моль	K_i , нмоль/л
 <p>36q</p>	VEGFR1	-10.39	24.13
 <p>36r</p>	VEGFR1	-9.83	62.18
 <p>36k</p>	VEGFR3	-8.11	
 <p>36g</p>	VEGF-C1	-5.79	
 <p>36g</p>	VEGFR2	-9.63	
	KIT	-7.84	
	EGFR	-7.02	
	SYK	-7.0	

Как видно из данных таблицы, все исследуемые соединения проявляют ингибирующую активность в отношении изучаемых протеинкиназ. Особенно следует отметить соединение **36g**, которое показывает комплексную активность в отношении сразу нескольких групп протеинкиназ, таких как SYK, EGFR, VEGFR2.

Анализируя сайты связывания, следует отметить, что основной вклад в связывание оказывают гидрофобные взаимодействия арильных фрагментов, а

также водородная связь, образуемая между NH-фрагментом скафолда и акцепторным пептидным фрагментом сайта связывания. Полученные данные могут быть использованы для выработки стратегии дальнейшей модификации синтезированных тиазолсодержащих аминокислот с целью увеличения ингибирующих свойств.

На рисунке ниже показаны способы связывания соединения **36g** в активном сайте EGFR (рисунок 9).

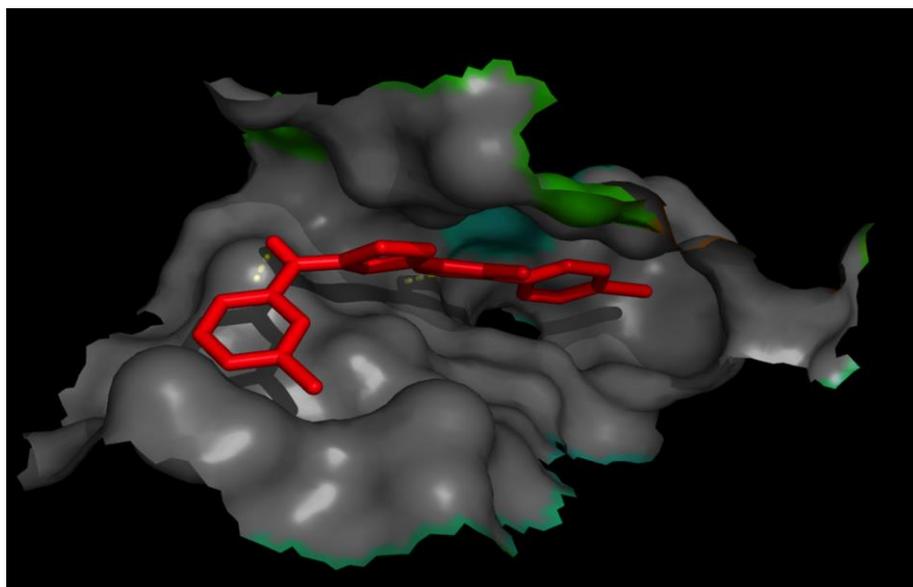


Рисунок 9 — Способ связывания **36g** в активном сайте EGFR

3 Экспериментальная часть

3.1 Реагенты и оборудование

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance (600.22 и 150.93 МГц соответственно) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. На этом же приборе осуществлены эксперименты НМСВ (¹H-¹³C) и НМРС (¹H-¹³C). Элементный анализ проведен на анализаторе Vario El Cube. Определение температуры плавления производилось на нагревательном столике Voetius.

3.2 Очистка и сушка растворителей.

3.2.1 Ацетон

Сушили в течение часа над пентаоксидом фосфора, прибавляя время от времени осушитель, затем перегоняли при атмосферном давлении. Т. кип. 56.2 °С [48].

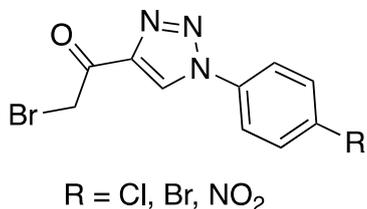
3.2.2 Этанол

Осушка этанола (1 л) проводилась при растворении в нем металлического натрия (7 г) в присутствии диэтилового эфира фталевой кислоты (27.5 г), путем кипячения в течение 1 ч с обратным холодильником и последующей перегонкой при атмосферном давлении, т. кип. 78.3 °С [48].

3.2.3 Диметилформамид

2 л диметилформамида сушили над 50 г гидроксида калия, затем перегоняли над оксидом кальция. T_{кип} = 153 °С [48].

3.3 Синтез исходных соединений



2-бром-1-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон (**30a**) [49]

2-бром-1-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон (**30b**) [49]

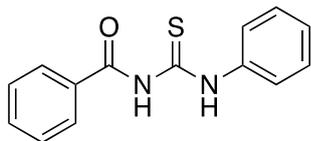
2-бром-1-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанона (**30c**) [49]

Типовая методика синтеза замещенных α -бромкетонов. К раствору 10 ммоль 4-ацетилтриазола **29a-c** в 20 мл кислоты, предварительно подогретому до 80 °С, в несколько приёмов прибавляют по каплям раствор 0.51 мл (1.6 г, 10 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь после обесцвечивания (2-3 мин) охлаждают, добавляют 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из метанола.

2-бром-1-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон **30a**. Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 118-119 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298, 1696, 1548, 1497, 1178, 962, 877. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 2.55 (3H, с, CH₃); 4.88 (2H, с, CH₂); 7.72 (2H, д, J = 8.7, Ar); 7.75 (2H, д, J = 8.7, Ar). Найдено, %: С 42.07; Н 2.92. С₁₁H₉BrClN₃O. Вычислено, %: С 42.00; Н 2.88.

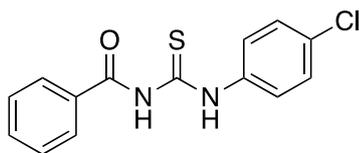
2-бром-1-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон **30b**. Выход 83%, белые кристаллы, т. пл. 125-126 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3301, 1693, 1550, 1495, 1181, 972, 872. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 2.55 (3H, с, CH₃); 4.88 (2H, с, CH₂); 7.62 (2H, д, J = 8.8, Ar); 7.87 (2H, д, J = 8.8, Ar). Найдено, %: С 36.85; Н 2.61. С₁₁H₉Br₂N₃O. Вычислено, %: С 36.80; Н 2.53.

2-бром-1-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]этанон **30c**. Выход 76%, белые кристаллы, т. пл. 135-136 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3305, 1672, 1604, 1532, 1313, 963, 823. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 2.63 (3H, с, CH₃); 4.90 (2H, с, CH₂); 8.01 (2H, д, J = 8.8, Ar); 8.50 (2H, д, J = 8.8, Ar). Найдено, %: С 40.70; Н 2.83. С₁₁H₉BrN₄O₃. Вычислено, %: С 40.64; Н 2.79.



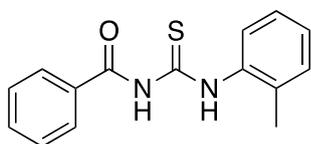
N¹-бензоил-N²-фенилтиомочевина
(**34a**) [50]

Бензоил хлорид **31** (18.27 г, 0.13 моль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH₄SCN (11.4 г, 0.15 моль) в 50 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили и добавили анилин (9.3 г, 0.1 моль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 17.5 г N¹-бензоил-N²-фенилтиомочевины (выход 68 %).



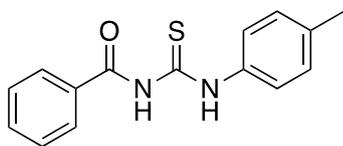
N¹-бензоил-N²-(4-
хлорфенил)тиомочевина (**34e**) [50]

Бензоил хлорид **31** (2.81 г, 20 ммоль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH₄SCN (1.6 г, 21 ммоль) в 40 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили, и добавили паранидин (2.46, 20 ммоль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 3.87 г N¹-бензоил-N²-(4-метоксифенил)тиомочевины (выход 68 %).



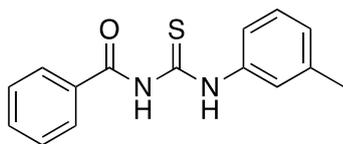
N¹-бензоил-N²-(2-
метилфенил)тиомочевина (**34b**) [50]

Бензоил хлорид **31** (14.05 г, 0.1 моль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH_4SCN (8.69 г, 0.11 моль) в 120 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили, и добавили о-метиланилин (10.7 г, 0.1 моль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 23.5 г N^1 -бензоил- N^2 -(2-метилфенил)тиомочевина (выход 87 %).



N^1 -бензоил- N^2 -(4-метилфенил)тиомочевина (**34d**) [50]

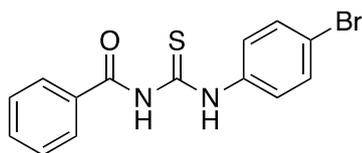
Бензоил хлорид **31** (14.75 г, 0.105 моль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH_4SCN (8.69 г, 0.11 моль) в 120 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили, и добавили пара-метиланилин (10.7 г, 0.1 моль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 25.9 г N^1 -бензоил- N^2 -(4-метилфенил)тиомочевина (выход 95 %).



N^1 -бензоил- N^2 -(3-метилфенил)тиомочевина (**34c**) [50]

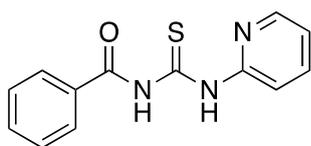
Бензоил хлорид **31** (19.67 г, 0.14 моль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH_4SCN (11.4 г, 0.15 моль) в 125 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили, и добавили м-

метиланилин (10.7 г, 0.1 моль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 26.0 г *N*¹-бензоил-*N*²-(3-метилфенил)тиомочевина (выход 96 %).



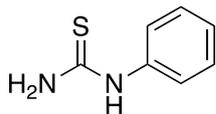
*N*¹-бензоил-*N*²-(4-
бромфенил)тиомочевина (**34f**) [50]

Бензоил хлорид **31** (12.22 г, 0.087 моль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH₄SCN (7.30 г, 0.096 моль) в 125 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили, и добавили *n*-броманилин (9.91 г, 0.058 моль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 18.47 г *N*¹-бензоил-*N*²-(4-бромфенил)тиомочевина (выход 95 %).



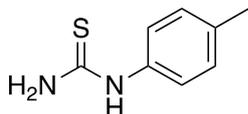
*N*¹-бензоил-*N*²-(2-
пиридинил)тиомочевина (**34g**) [50]

Бензоил хлорид **31** (7.025 г, 0.05 моль) добавляли в течение 5 мин к свежеприготовленному раствору NH₄SCN (3.88 г, 0.051 моль) в 125 мл ацетона, смесь кипятили 15 мин. Затем смесь слегка охладили, и добавили 2-аминопиридин (4.71 г, 0.05 моль). После этого смесь кипятили в течение 20 минут, затем вылили в избыток колотого льда при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество собрали и обильно промыли водой. Получено 9.65 г *N*¹-бензоил-*N*²-(2-пиридинил)тиомочевина (выход 75 %).



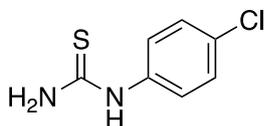
Фенилтиомочевина (**35a**) [50]

N^1 -бензоил- N^2 -фенилтиомочевину **34a** (17.5 г, 0.07 моль) внесли одной порцией 216 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 80°C. При этой температуре смесь выдерживали 20 минут. Затем смесь вылили на 200 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и отфильтровали. Получено 11.1 г фенилтиомочевины (выход 73 %).



p-Толилтиомочевина (**35d**) [50]

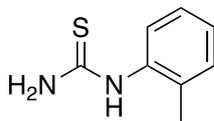
N^1 -бензоил- N^2 -(4-метилфенил)тиомочевину **34d** (13.52 г, 0.05 моль) внесли одной порцией 45 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 80°C. При этой температуре смесь выдерживали 15 минут. Затем смесь вылили на 200 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и отфильтровали. Получено 8.9 г *p*-толилтиомочевины (выход 71%).



4-Хлортиомочевина (**35e**) [50]

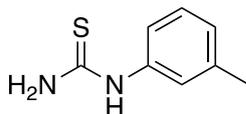
N^1 -бензоил- N^2 -(4-хлорфенил)тиомочевину **34e** (3.87 г, 13.5 ммоль) внесли одной порцией 21 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 90°C. При этой температуре смесь выдерживали 10 минут. Затем смесь вылили на 50 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и

отфильтровали. Получено 1.97 г N-(4-метоксифенил)тиомочевины (выход 80%).



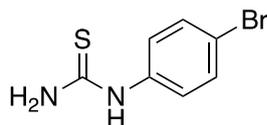
o-Толилтиомочевина (**35d**) [50]

N¹-бензоил-N²-(2-метилфенил)тиомочевину **34b** (13.52 г, 0.05 моль) внесли одной порцией 90 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 90°C. При этой температуре смесь выдерживали 15 минут. Затем смесь вылили на 200 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и отфильтровали. Получено 7.98 г *o*-толилтиомочевины (выход 96%).



m-Толилтиомочевина (**35c**) [50]

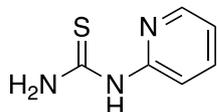
N¹-бензоил-N²-(3-метилфенил)тиомочевину **34c** (13.52 г, 0.05 моль) внесли одной порцией 90 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 80°C. При этой температуре смесь выдерживали 15 минут. Затем смесь вылили на 200 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и отфильтровали. Получено 7.11 г *m*-толилтиомочевины (выход 85%).



4-Бромфенилтиомочевина (**35f**) [50]

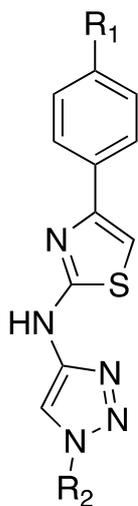
N¹-бензоил-N²-(4-бромфенил)тиомочевину **34f** (16.76 г, 0.05 моль) внесли одной порцией 60 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 85°C. При этой температуре смесь выдерживали 15 минут. Затем смесь

вылили на 200 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и отфильтровали. Получено 10.28 г п-бромфенилтиомочевины (выход 89%).



2-пиридинилтиомочевина (**35g**) [124]

N¹-бензоил-N²-(2-пиридинил)тиомочевину **34g** (12.87 г, 0.05 моль) внесли одной порцией 37 мл 10%-ного раствора NaOH заранее нагретого до 89°C. При этой температуре смесь выдерживали 15 минут. Затем смесь вылили на 200 г льда, подкисляли (pH=3-4) концентрированной HCl и подщелачивали до pH=8 25%-ным раствором аммиака. Осадок выделили и отфильтровали. Получено 6.74 г 2-пиридинилтиомочевины (выход 88%).



R₁ = Cl, Br,
NO₂

R₂ = Ph,
2-Py,
4-Cl-C₆H₄,
4-Br-C₆H₄,
2-CH₃-C₆H₄,
3-CH₃-C₆H₄,
4-CH₃-C₆H₄

4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36a**)

4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36b**)

N-{4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-пиридин-2-амин (**36c**)

4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-бромфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36d**)

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36f**)

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36g**)

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-бромфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36h**)

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36j**)

N-{4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил} пиридин-2-амин (**36k**)
4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36l**)
4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36m**)
N-{4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил} пиридин-2-амин (**36n**)
4-(5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-*N*-фенил-1,3-тиазол-2-амин (**36o**)
4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин (**36p**)

Типовая методика синтеза ряда замещенных тиазоламинов. Смесь 1.5 ммоль α -бромкетона **30a-c** и 1.5 ммоль соответствующей тиомочевины **35a-g** кипятят в 30 мл этилового спирта в течении 7 часов. Затем к раствору прибавляют 10 мл насыщенного раствора NaHCO₃. После охлаждения смеси, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из спирта.

4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36a**. Выход 81%, жёлтые кристаллы, т. пл. 203-205 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3364, 1612, 1536, 1497, 1316, 1089, 1008, 803. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 2.66 (3H, с, CH₃); 7.12 (2H, д, J = 7.9, Ar); 7.25 (1H, с, CH₍₅₎ тиазол); 7.57 (2H, д, J = 7.9, Ar); 7.73-7.71 (4H, м, Ar); 10.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.1 (CH₃, 1,2,4-триазол); 20.8 (CH₃, Ar); 104.0 (CH, тиазол); 117.5 (CH, Ar); 127.5 (CH, Ar); 129.8 (CH, Ar); 130.1 (CH, Ar); 130.7 (C, Ar); 131.1 (C, Ar); 134.6 (C, 1,2,3-триазол); 135.2 (C, Ar); 139.2 (C, Ar); 140.6 (C, 1,2,3-триазол); 143.0 (C, тиазол); 164.4 (C, тиазол). Найдено, %: C 59.85; H 4.29. C₁₉H₁₆ClN₅S. Вычислено, %: C 59.76; H 4.22.

4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36b**. Выход 95%, жёлтые кристаллы, т. пл. 198-199 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3352, 1609, 1543, 1525, 1498, 1093, 1008, 837. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.29 (3H, с, CH_3); 2.70 (3H, с, CH_3); 6.78 (1H, д, $J = 7.5$, Ar); 7.19 (1H, т, $J = 7.8$, Ar); 7.28 (1H, с, $\text{CH}_{(5)}$ тиазол); 7.37 (1H, д, $J = 8.1$, Ar); 7.69 (1H, с, Ar); 7.74-7.70 (4H, м, Ar); 10.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.1 (CH_3 , 1,2,4-триазол); 21.8 (CH_3 , Ar); 104.2 (CH, тиазол); 114.6 (CH, Ar); 118.0 (CH, Ar); 122.5 (CH, Ar); 127.5 (CH, Ar); 129.3 (CH, Ar); 130.1 (CH, Ar); 131.1 (C, Ar); 134.6 (C, 1,2,3-триазол); 135.2 (C, Ar); 138.6 (C, Ar); 140.6 (C, Ar); 141.5 (C, 1,2,3-триазол); 143.0 (C, тиазол); 164.2 (C, тиазол). Найдено, %: C 59.87; H 4.26. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 59.76; H 4.22.

N-{4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил}-пиридин-2-амин **36c**. Выход 69%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 233-234 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3243, 1607, 1541, 1496, 1480, 1412, 1302, 1090, 831, 772. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (3H, с, CH_3); 6.95 (1H, м, $J = 6.9$, Ar); 7.13 (1H, д, $J = 8.3$, Ar); 7.38 (1H, с, $\text{CH}_{(5)}$ тиазол); 8.33 (1H, д, $J = 4.9$, Ar); 7.75-7.70 (5H, м, Ar); 11.39 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.2 (CH_3 , 1,2,4-триазол); 107.4 (CH, тиазол); 111.3 (CH, пиридин); 116.5 (CH, пиридин); 127.4 (CH, Ar); 130.1 (CH, Ar); 131.1 (C, Ar); 134.6 (C, 1,2,3-триазол); 135.3 (C, Ar); 138.4 (CH, пиридин); 140.7 (C, 1,2,3-триазол); 141.9 (C, тиазол); 146.9 (CH, пиридин); 152.2 (C, пиридин); 160.3 (C, тиазол). Найдено, %: C 55.41; H 3.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 55.36; H 3.55.

4-[1-(4-хлорфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-бромфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36d**. Выход 86%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 215-216 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344, 1610, 1586, 1543, 1498, 1483, 1400, 1241, 1092, 827. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (3H, с, CH_3); 7.33 (1H, с, $\text{CH}_{(5)}$ тиазол); 7.51-7.46 (2H, м, Ar); 7.70-7.65 (2H, м, Ar); 7.76-7.69 (4H, м, Ar); 10.51 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.18 (CH_3 , 1,2,3-триазол); 104.92 (CH, тиазол); 112.9 (CH, Ar); 119.2 (CH, Ar); 127.5 (CH, Ar); 130.2 (CH, Ar); 131.3 (C, Ar); 132.1 (C, Ar); 134.7 (C, 1,2,3-триазол); 135.2 (C, Ar); 140.5 (C,

Ar); 140.8 (C, 1,2,3-триазол); 142.9 (C, тиазол); 163.8 (C, тиазол). Найдено, %: C 59.87; H 4.26. C₁₈H₁₃BrClN₅S. Вычислено, %: C 48.39; H 2.93.

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-фенил-1,3-тиазол-2-амин **36e**. Выход 80%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 210-211 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3368, 1602, 1532, 1495, 1440, 1310, 1234, 1070, 1005, 835, 748, 690. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.67 (3H, с, CH₃); 6.95 (1H, т, *J* = 7.2, Ar); 7.29 (1H, с, CH₍₅₎ тиазол); 7.32 (2H, т, *J* = 7.7, Ar); 7.64 (2H, д, *J* = 8.4, Ar); 7.71 (2H, д, *J* = 7.9, Ar); 7.83 (2H, д, *J* = 8.4, Ar); 10.36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.16 (CH₃, 1,2,3-триазол); 104.35 (CH, тиазол); 117.35 (CH, Ar); 121.76 (CH, Ar); 123.15 (C, Ar); 127.66 (CH, Ar); 129.43 (CH, Ar); 131.12 (C, Ar); 133.07 (CH, Ar); 135.6 (C, 1,2,3-триазол); 140.6 (C, Ar); 141.56 (C, 1,2,3-триазол); 142.96 (C, тиазол); 164.19 (C, 1,2,3-триазол). Найдено, %: C 53.61; H 3.83. C₁₈H₁₄BrN₅S. Вычислено, %: C 52.43; H 3.42.

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36f**. Выход 76%, кремовые кристаллы, т. пл. 209-210 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360, 1611, 1536, 1443, 1317, 1239, 1065, 1006, 830, 503. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 2.66 (3H, с, CH₃); 7.12 (2H, д, *J* = 6.9, Ar); 7.25 (1H, с, CH₍₅₎ тиазол); 7.58 (2H, д, *J* = 7.3, Ar); 7.65 (2H, д, *J* = 7.3, Ar); 7.84 (2H, д, *J* = 7.8, Ar); 10.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.1 (CH₃, 1,2,4-триазол); 20.8 (CH₃, Ar); 104.0 (CH, тиазол); 117.5 (CH, Ar); 123.2 (CH, Ar); 127.7 (CH, Ar); 129.8 (CH, Ar); 130.6 (C, Ar); 131.1 (C, Ar); 133.1 (CH, Ar); 135.6 (C, 1,2,3-триазол); 139.2 (C, Ar); 140.6 (C, 1,2,3-триазол); 143.0 (C, тиазол); 164.4 (C, тиазол). Найдено, %: C 53.61; H 3.83. C₁₉H₁₆BrN₅S. Вычислено, %: C 53.53; H 3.78.

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-*N*-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36g**. Выход 78%, кремовые кристаллы, т. пл. 211-212 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3356, 1608, 1542, 1525, 1495, 1309, 1070, 1005, 835, 552. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.29 (3H, с, CH₃); 2.70 (3H, с, CH₃); 6.78 (1H, д, *J* = 7.3, Ar); 7.19 (1H, т, *J* = 7.8, Ar); 7.28 (1H, с, CH₍₅₎ тиазол); 7.37 (1H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.66 (2H, д, *J* = 8.2, Ar); 7.70 (1H, с, Ar); 7.89-7.82 (2H, м); 10.28

(1H, c, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.1 (CH_3 , 1,2,4-триазол); 21.8 (CH_3 , Ar); 104.2 (CH, триазол); 114.6 (CH, Ar); 117.9 (CH, Ar); 122.5 (CH, Ar); 127.7 (CH, Ar); 129.2 (CH, Ar); 131.1 (C, Ar); 133.1 (CH, Ar); 133.2 (C, 1,2,3-триазол); 135.6 (C, Ar); 138.6 (C, Ar); 140.6 (C, 1,2,3-триазол); 141.5 (C, Ar); 142.9 (C, триазол); 164.2 (C, триазол). Найдено, %: C 53.59; H 3.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 53.53; H 3.78.

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-бромфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36h**. Выход 51%, белые кристаллы, т. пл. 219-220 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3339, 1610, 1543, 1492, 1400, 1241, 1071, 1006, 822, 491. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (3H, c, CH_3); 7.33 (1H, c, $\text{CH}_{(5)}$ -триазол); 7.49 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 7.65 (2H, д, $J = 8.7$, Ar); 7.68 (2H, д, $J = 8.8$, Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.9$, Ar), 10.50 (1H, c, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.17 (CH_3 , 1,2,3-триазол); 104.93 (CH, триазол); 112.88 (CH, Ar); 119.26 (CH, Ar); 123.19 (CH, Ar); 127.93 (CH, Ar); 131.23 (C, Ar); 132.12 (C, Ar); 133.21 (CH, Ar); 135.59 (C, 1,2,3-триазол); 140.49 (C, Ar); 140.84 (C, 1,2,3-триазол); 142.96 (C, триазол); 163.80 (C, триазол). Найдено, %: C 53.59; H 3.82. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 44.01; H 2.67.

4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36j**. Выход 31%, кремовые кристаллы, т. пл. 161-162 °C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3232, 1606, 1581, 1542, 1484, 1422, 1249, 1070, 1004, 831, 790. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, c, CH_3); 2.60 (3H, c, CH_3); 6.99 (1H, т, $J = 7.4$, Ar); 7.21-7.17 (2H, м, Ar); 7.23 (1H, c, $\text{CH}_{(5)}$ триазол); 7.63 (2H, д, $J = 8.7$, Ar); 7.84 (2H, д, $J = 8.6$, Ar); 8.01 (1H, д, $J = 8.0$, Ar); 9.40 (1H, c, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.03 (CH_3 , 1,2,3-триазол); 18.55 (CH_3 , Ar); 104.36 (CH, триазол); 121.28 (CH, Ar); 123.12 (CH, Ar); 126.83 (CH, Ar); 127.65 (CH, Ar); 129.04 (C, Ar); 131.10 (C, Ar); 133.07 (CH, Ar); 135.62 (C, 1,2,3-триазол); 139.75 (C, Ar); 140.61 (C, 1,2,3-триазол); 142.76 (C, триазол); 166.19 (C, триазол). Найдено, %: C 53.59; H 3.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 53.53; H 3.78.

N-{4-[1-(4-бромфенил)-5-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиридин-2-амин **36k**. Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 245-246 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3323, 1608, 1536, 1496, 1415, 1299, 1069, 1005, 832, 771. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (3H, с, CH_3); 7.12 (1H, д, $J = 8.3$, Ar); 7.37 (1H, с, $\text{CH}_{(5)}$ тиазол); 7.62 (1H, д, $J = 8.6$, Ar); 7.67-7.65 (2H, м, Ar); 7.75-7.70 (1H, м, Ar); 7.86 (2H, д, $J = 8.7$, Ar); 8.33 (1H, д, $J = 5.0$, Ar); 11.38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.2 (CH_3 , 1,2,4-триазол); 107.4 (CH, тиазол); 111.3 (CH, пиридин); 116.5 (CH, пиридин); 127.7 (CH, Ar); 130.1 (CH, Ar); 131.1 (C, Ar); 134.7 (C, 1,2,3-триазол); 135.7 (C, Ar); 138.4 (CH, пиридин); 140.7 (C, 1,2,3-триазол); 141.8 (C, тиазол); 146.9 (CH, пиридин); 152.2 (C, пиридин); 160.3 (C, тиазол). Найдено, %: C 49.46; H 3.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 49.40; H 3.17.

4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(4-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36l**. Выход 85%, жёлтые кристаллы, т. пл. 183-184 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3371, 1614, 1597, 1545, 1526, 1346, 1119, 858. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, CH_3); 2.75 (3H, с, CH_3); 7.13 (2H, д, $J = 8.1$, Ar); 7.29 (1H, с, $\text{CH}_{(5)}$ тиазол); 7.57 (2H, д, $J = 8.3$, Ar); 8.02 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 8.48 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 10.25 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.3 (CH_3 , 1,2,4-триазол); 20.8 (CH_3 , Ar); 104.4 (CH, тиазол); 117.5 (CH, Ar); 125.6 (CH, Ar); 126.4 (CH, Ar); 129.8 (CH, Ar); 130.7 (C, Ar); 131.3 (C, 1,2,3-триазол); 139.1 (C, Ar); 141.0 (C, Ar); 141.2 (C, 1,2,3-триазол); 142.7 (C, тиазол); 147.9 (C, Ar); 164.5 (C, тиазол). Найдено, %: C 58.22; H 4.17. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 58.15; H 4.11.

4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(3-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36m**. Выход 93%, т. пл. 227-229 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3374, 1613, 1595, 1549, 1527, 1343, 1189, 1088, 1004, 857, 774, 688. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 2.79 (3H, с, CH_3); 6.78 (1H, д, $J = 7.2$, Ar); 7.19 (1H, т, $J = 7.7$, Ar); 7.32 (1H, с, $\text{CH}_{(5)}$ тиазол); 7.37 (1H, д, $J = 7.6$, Ar); 7.70 (1H, с, Ar); 8.48 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 10.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.3 (CH_3 , 1,2,4-триазол); 21.8 (CH_3 , Ar); 104.6 (CH, тиазол);

114.6 (CH, Ar); 118.0 (CH, Ar); 122.5 (CH, Ar); 125.5 (CH, Ar); 126.4 (CH, Ar); 129.2 (CH, Ar); 131.3 (C, 1,2,3-триазол); 138.6 (C, Ar); 141.0 (C, Ar); 141.2 (C, 1,2,3-триазол); 141.5 (C, Ar), 142.6 (C, тиазол); 147.9 (C, Ar), 164.3 (C, тиазол);
Найдено, %: C 58.19; H 4.16. C₁₉H₁₆N₆O₂S. Вычислено, %: C 58.15; H 4.11.

N-{4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиридин-2-амин **36n**. Выход 92%, жёлтые кристаллы, т. пл. >300 °C с разл. (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3389, 1607, 1534, 1502, 1481, 1344, 1149, 921, 858. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.76 (3H, с, CH₃); 6.95 (1H, т, *J* = 6.2, Ar); 7.13 (1H, д, *J* = 8.3, Ar); 7.42 (1H, с, CH₍₅₎ тиазол); 7.76-7.71 (1H, м, Ar); 8.03 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 8.48 (2H, д, *J* = 8.8, Ar); 11.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.4 (CH₃, 1,2,4-триазол); 107.9 (CH, тиазол); 111.4 (C, пиридин); 116.7 (CH, пиридин); 125.6 (CH, Ar); 126.4 (CH, Ar); 131.3 (C, 1,2,3-триазол); 138.5 (CH, пиридин); 141.2 (C, Ar); 141.3 (C, 1,2,3-триазол); 141.5 (C, тиазол); 146.8 (CH, пиридин); 147.9 (C, Ar); 152.1 (C, пиридин); 160.4 (C, тиазол).
Найдено, %: C 53.88; H 3.49. C₁₇H₁₃N₇O₂S. Вычислено, %: C 53.82; H 3.45.

4-(5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-N-фенил-1,3-тиазол-2-амин **36o**. Выход 68%, жёлтые кристаллы, т. пл. 219-220 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3273, 1614, 1599, 1529, 1493, 1445, 1338, 1242, 851, 747, 690. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.76 (3H, с, CH₃); 6.97 (1H, т, *J* = 7.3, Ar); 7.34-7.29 (3H, м, CH₍₅₎ тиазол, Ar); 7.701 (2H, д, *J* = 7.8, Ar); 8.48 (2H, д, *J* = 8.9, Ar); 8.03 (2H, д, *J* = 8.9, Ar), 10.37 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 10.21 (CH₃, 1,2,4-триазол); 105.02 (CH, тиазол); 113.01 (CH, Ar); 119.81 (CH, Ar); 123.21 (CH, Ar); 127.94 (CH, Ar); 132.23 (C, Ar); 133.18 (C, Ar); 134.21 (CH, Ar); 136.121 (C, 1,2,3-триазол); 141.82 (C, Ar); 140.84 (C, 1,2,3-триазол); 143.92 (C, тиазол); 165.82 (C, тиазол). Найдено, %: C 53.88; H 3.49. C₁₈H₁₄N₆O₂S. Вычислено, %: C 57.13; H 3.73; N 22.21.

4-[5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-N-(2-метилфенил)-1,3-тиазол-2-амин **36p**. Выход 75%, т. пл. 205-206 °C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3225, 1614, 1591, 1520, 1502, 1461, 1339, 1111, 915, 854, 763. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (3H, с, CH₃); 2.68 (3H, с, CH₃); 7.00 (1H, т, *J* =

7.4, Ar); 7.25-7.16 (2H, м, Ar); 7.27 (1H, с, CH₍₅₎ тиазол); 8.00 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 8.47 (2H, д, $J = 8.9$, Ar); 9.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 10.3 (CH₃, 1,2,3-триазол); 18.54 (CH₃, Ar); 104.8 (CH, тиазол); 121.33 (CH, Ar); 123.79 (CH, Ar); 125.53 (CH, Ar); 126.36 (CH, Ar); 126.83 (CH, Ar); 131.11 (C, Ar); 139.72 (C, 1,2,3-триазол); 141.27 (C, 1,2,3-триазол); 142.47 (C, тиазол); 147.87 (C, Ar), 166.28 (C, тиазол); Найдено, %: С 58.19; Н 4.16. С₁₉Н₁₆Н₆О₂S. Вычислено, %: С 58.15; Н 4.11; N 21.42.

Заключение

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующие выводы:

1) Получены и охарактеризованы ранее неизвестные α -бромацетил-1,2,3-триазолы. Данный гетероциклический скаффолд является перспективным структурным паттерном для медицинских химиков, представляет удобную платформу для дальнейших модификаций, а также обладает приемлемым для перорально биодоступных препаратов профилем физико-химических параметров;

2) Методами комбинаторного синтеза получена серия новых полифункциональных триазолов, содержащих в качестве базового скаффолда фрагмент 4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3-триазол-2-амина (21 соединение); синтезированные соединения получены с хорошими выходами (68-92%) и обладают высокой степенью чистоты, определенной с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Структуры подтверждены спектрами ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H и ^{13}C ;

3) С помощью молекулярного докинга продемонстрирована возможность связывания полученных соединений с основными онкогенными видами протеинкиназ метаболического и регуляторного типов, таких как VEGFR1-R3, VEGF-C1, EGFR T790M и дикого типа, KIT и SYK; по результатам расчета можно сделать вывод о том, что некоторые лиганды будут обладать наномолярной и микромолярной ингибирующей активностью. Ряд соединений, по данным молекулярного докинга являющихся соединениями-лидерами, обладают высокими значениями скоринга, образуют основные ключевые взаимодействия в шарнирных областях и могут быть рекомендованы для дальнейших исследований на острую токсичность и испытаний на заявленную ингибирующую активность в отношении протеинкиназ методами *in vitro*.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Metzger J. V. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. 1st ed. / J. V. Metzger. — New York: Pergamon Pres, 1984. — 278 p.
2. O. Uchikawa and. Aminothiazole derivatives. II. A facile synthesis of condensed 4-aminothiazole derivatives using α -bromolactams and thioamides / O. Uchikawa and, T. Aono // J. Heterocycl. Chem. — 1994. — Vol.31. — P. 1545-1551
3. Kopka I. E. A novel one-pot synthesis of substituted 4-t-butyl dimethylsilyloxy-thiazoles / I. E. Kopka // Tetrahedron Lett. — 1988. — Vol. 29, № 31. — P. 3765-3768
4. Traumann V. About amidothiazoles and isomers thereof / V. Traumann // Ann. Chem. — 1888. — Vol. 249. — P. 31-35
5. Dodson R. M. The Reaction of Ketones with Halogens and Thiourea / R. M. Dodson, L. C. King // J. An. Chem. Soc. — 1945. — Vol. 67. — P. 2242-2243
6. Zaleska B. Synthesis and Properties of Unique Mesoionic 1,3-Thiazolium-4-olates / B. Zaleska, D. Ciez, H. Falk // Monatsh. Chem. — 1996. — Vol. 127. — P. 1251-1257
7. Beyer H. About Thiazoles, XII. Communication: Synthesis of thiazolyl-(2)-hydrazines / H. Beyer, H. Hohn, W. Lassig // Chem. Ber. — 1952. — Vol. 85. — P. 1122-1130
8. D'Amico J. J. Journal of Heterocyclic Chemistry Journal of Heterocyclic Chemistry Article Synthesis of heterocyclic compounds from o-aminobenzenethiol and ammonium thiocarbamate / J. J. D'Amico, R. W. Fuhrhop, F. G. Bollinger et al. // J. Heterocycl. Chem. — 1986. — Vol. 23. — P.641-645
9. Katritzky A. R. 1-(Cyanomethyl)benzotriazole as a Convenient Precursor for the Synthesis of 2-Substituted Thiazoles / A. R. Katritzky, J. Chen Z. Yang // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 5638-5642
10. Ohler E. (1,2-Epoxy-3-oxoalkyl)phosphonic acid esters as synthons for heterocyclic carbonyl compounds: Synthesis of acyl-substituted thiazoles,

indolizines, imidazo[1,2-a]-pyridines and imidazo[1,2-a]pyrimidines / E. Ohler, M. El-Badawi, E. Zbiral // Chem. Ber. — 1985. — Vol.118. — P. 4099-4130

11. Ohler E. Regioselective Cyclization Reactions of acyl-substituted Epoxyphosphonates with 2-Mercaptoazoles: Synthesis of Thiazolo[3,2-a]benzimidazole, Imidazo[2,1-b]thiazole, and Thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole Derivatives / E. Ohler, H.-S. Kang, E. Zbiral // Chem. Ber. 1988. — Vol. 121, № 5. — P. 533-543

12. Prakash O. Hypervalent Iodine Reagents in the Synthesis of Heterocyclic Compounds / O. Prakash, N. Saini, P. K. Sharma // Synlett. — 1994. — Vol. 1994, № 4. — P. 221-223

13. Regioselective And Stereoselective Hydroxylation Of Some Nitrogen Heterocyclic-Compounds By Microorganisms / M. S. Khanna, C. P. Garg, R. P. Kapoor et al. // Indian J. Chem. Sect. B. — 1993. — Vol. 32. — P. 364-367

14. Tunable regioselectivity associated with the reaction of 2,3-dihalo-1-(phenylsulfonyl)-1-propenes with ambident nucleophilic reagents / A. Padwa, D. J. Austin, M. Ishida et al. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 57, № 4 — P. 1161-1169

15. Varma R. S. Solid state synthesis of 2-aryloxybenzo[b]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles from α -tosyloxyketones using microwave irradiation / R. S. Varma, D. Kumar, P. J. Liesen // J. Chem. Soc., Perkin Trans. — 1998. — Vol. 1. — P. 4093-4096

16. Seko S. A convenient copper-catalyzed direct amination of nitroarenes with O-alkylhydroxylamines / S. Seko, K. Miyake, N. Kawamura // J. Chem. Soc., Perkin Trans. — 1999. — Vol 1. P. 1437-1444

17. Metzger J. V. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. 2nd ed. / J. V. Metzger. — New York: Pergamon Pres, 1984. — 330 p.

18. Freeman F. Reaction of aminopropanedinitrile 4-methylbenzenesulfonate (aminomalononitrile p-toluenesulfonate (tosylate)) with isothiocyanates / F. Freeman, D. S. H. L. Kim // J. Org. Chem. — 1991. — Vol. 56, № 15. — P. 4645-4648

19. Synthesis of 2-imino-4-thiazolines, 2-imino-4-alkoxythiazolidines, thiazoles and 4-imidazolin-2-ones from α -halomethyl ketimines / N. de Kimpe, W. de Cock, M. Keppens et al. // *Heterocycl. Chem.* — 1996. — Vol. 33, № 4. — P. 1179-1183
20. Gabriel S. A synthesis of oxazoles and thiazoles I / Gabriel S. // *Ber.* — 1910. — Vol. 43, № 1. — P. 134-138
21. Gabriel S. Synthesis of oxazoles and thiazoles II / Gabriel S // *Ber.* — 1910. — Vol. 43, № 2. — P. 1283-1287
22. Bachstsz M. About some thiazoles and oxazoles / M. Bachstsz // *Ber.* — 1914. — Vol. 47, № 3. — P. 3163-3169
23. Rahman A. Reactions of polarized ketoketene S,N-acetals with thionyl chloride: a novel general route to 1-aryl-(or -acyl)-2-aryl-(or -ethoxycarbonyl)-4-alkylthiothiazoles by direct heterocyclization / A. Rahman, H. Ila, H. Junjappa // *Synthesis.* — 1984. — P. 250-252
24. Synthesis of oxazoles / J. S. Amato, S. Karady, B. T. Phillips et al. // *Heterocycles.* — 1984. — Vol.22. — P. 1947-1950
25. Three-component cyclocondensations. Part I / A. H. H. Eighandour, M. K. A. Ibrahim, S. M. M. Elshikh et al. // *Tetrahedron.* 1992. — Vol. 48. — P. 9295
26. A synthesis of oxazoles and thiazoles IV / R. G. Guy, P. Mountford, S. Karady et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1987. — Vol.28. — P. 117-119.
27. A novel synthesis of thiazoles / K. N. Rajasekharan, K. P. Nair, G. C. Jenardanan et al. // *Synthesis.* 1986. — Vol. — P. 353-354
28. Zuping X. Total Synthesis of Dendroamide A, a Novel Cyclic Peptide That Reverses Multiple Drug Resistance / X. Zuping, D. Smith // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66, № 10. — P. 3459–3466
29. Thiazole derivatives in medicinal chemistry: Recent advancements in synthetic strategies, structure activity relationship and pharmacological outcomes / A. Singh, D. Malhotra, K. Singh et al. // *J. Mol. Struct.* — 2022. — Vol. 1266. — P. 133479-133490

30. Mishra I. Thiazole Scaffold: An Overview on Its Synthetic and Pharmaceutical Aspects / I. Mishra, N. Sachan // *ECS Transact.* — 2022. — Vol. 107. — 17745-17760
31. Proteasome inhibitory activity of thiazole antibiotics / B. Pandit, U. G. Bhat, A. L. Gartel et al. // *Can. Biol. & Ther.* — 2011. — Vol. 11, № 1. — P. 43–47
32. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma / S. Hu-Lieskovan, S. Mok, B. H. Moreno et al. // *Sci. Transl. Med.* — 2015. — Vol. 7, № 279. — P. 1-12
33. Dasatinib / H. Kantarjian, E. Jabbour, J. Grimley et al. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2006. — Vol. 5. — P. 717–718
34. Recent advances of thiazole hybrids in biological applications / M. Gümüş, M. Yakan, I. Koca et al. // *Future Med. Chem.* — 2019. — Vol. 11, № 15. — P. 1979-1998
35. Discovery and Characterization of 2-Anilino-4-(Thiazol-5-yl)Pyrimidine Transcriptional CDK Inhibitors as Anticancer Agents / S. Wang, G. Griffiths, C. A. Midgley et al. // *Chem. Biol.* — 2010. — Vol. 17, № 10. — P. 1111-1121
36. Substituted 4-(Thiazol-5-yl)-2-(phenylamino)pyrimidines Are Highly Active CDK9 Inhibitors: Synthesis, X-ray Crystal Structures, Structure–Activity Relationship, and Anticancer Activities / H. Shao, S. Shi, S. Huang et al. // *J. Med. Chem.* — 2013. — Vol. 56, № 3. — P. 640–659
37. Synthesis, structure-activity relationship and biological evaluation of 2,4,5-trisubstituted pyrimidine CDK inhibitors as potential anti-tumour agents / H. Shao, S. Shi, D. W. Foley et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2013. — Vol. 70. — P. 447-455
38. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Pyridine-Based Rho Kinase (ROCK) Inhibitors / J. Green, J. Cao, U. K. Bandarage et al. // *J. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 58. — P. 5028-5037

39. The Design, Synthesis and Evaluation of Rho-kinase Inhibitory Activity of 4-aryl-thiazole-2-amines / L. Wang, B. Ouyang, M. Fan et al. // *Iran J. Pharm. Res.* — 2021. — Vol. 20, № 3. — P. 121-131
40. Structurally diverse new alkaloids from Palauan collections of the apratoxin-producing marine cyanobacterium *Lyngbya* sp. / H. Luesch, W. Y. Toshida, R. E. Moore et al. // *Tetrahedron.* — 2002. — Vol. 58. — P. 7959-7966
41. Haligramides A and B, two new cytotoxic hexapeptides from the marine sponge *Haliclona nigra* / M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. L. Boswell et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 956-959
42. Halipeptins A and B: Two Novel Potent Anti-inflammatory Cyclic Depsipeptides from the Vanuatu Marine Sponge *Haliclona* species / A. Randazzo, G. Bifulco, C. Giannini et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, № 44. — P. 10870-10876
43. Leucamide A: A New Cytotoxic Heptapeptide from the Australian Sponge *Leucetta microraphis* / S. Kehraus, G. M. Konig, A. D. Wrigh et al. // *J. Org. Chem.* — 2002. — Vol. 67, № 14. — P. 4989-4992
44. Haligramides A and B, two new cytotoxic hexapeptides from the marine sponge *Haliclona nigra* / M. A. Rashid, K. R. Gustafson, J. L. Boswell et al. // *J. Nat. Prod.* — 2000. — Vol. 63. — P. 956-959
45. Bistratamides E–J, Modified Cyclic Hexapeptides from the Philippines Ascidian *Lissoclinum bistratum* / L. J. Perez, D. J. Faulkner, E.-J. Bistratamides et al. // *J. Nat. Prod.* — 2003. — Vol. 66. — P. 247-250
46. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy / R. A. Fishcer, J. L. Banks, R. B. Murphy et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47, № 7. — P. 1739-1749
47. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments / G. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, et al. // *J. Comput. Aided. Mol.* — 2013. — Vol. 27. — P. 221–234
48. Gabriel S. A synthesis of oxazoles and thiazoles I / Gabriel S. // *Ber.* — 1910. — Vol. 43, № 1. — P. 134-138

49. A combined experimental and theoretical study of the thermal cycloaddition of aryl azides with activated alkenes / S. Zeghada, G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2011. — Vol. 9. — P. 4295-4300

50. A new synthetic approximation to thiazoles with a versatile persubstitution and or perfunctionalization / C. Alvarez-Ibarra, R. Asperilla, C. DeDios et al. // *Heterocycles.* — 1991. — Vol. 32, № 11. — P. 2127-2138