

Имидазотиазолы и их гидрированные аналоги: методы синтеза и медико-биологический потенциал

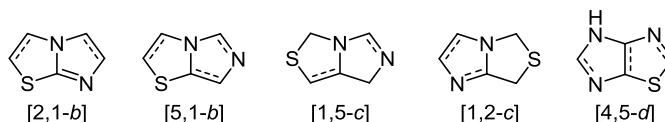
Леся Н. Салиева^{1*}, Ирина В. Дяченко², Руслан И. Васькевич²,
Наталья Ю. Сливка¹, Михаил В. Вовк²

¹ Вольнский национальный университет им. Леси Украинки,
пр. Воли, 13, Луцк 43025, Украина; e-mail: lesya_nykytyuk@ukr.net

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@ioch.kiev.ua

Поступило 4.06.2020

Принято 9.07.2020



В обзоре обобщены и проанализированы литературные данные о методах синтеза и биологических свойствах известных типов имидазотиазолов. Классификация существующих синтетических методов выполнена по принципу исследованности имидазотиазола: от наиболее до наименее изученного. Библиография обзора включает 80 ссылок.

Ключевые слова: аминотиазолы, имидазотиазолы, 2-тиогидантоины, металлокатализируемые реакции, трехкомпонентные реакции, циклизация, циклоконденсация.

Имидазотиазольные структуры стали объектами пристального внимания исследователей в 70–80 гг. прошлого века, что было обусловлено способностью этих структур выступать в качестве эффективных молекулярных платформ для синтетических, структурных и биомедицинских исследований. На данное время известно пять типов таких систем, образованных на основе всех возможных комбинаций сочленения тиазольного и имидазольного циклов: имидазо[2,1-*b*]-тиазолы **I**, имидазо[5,1-*b*]-тиазолы **II**, имидазо[1,5-*c*]-тиазолы **III**, имидазо[1,2-*c*]-тиазолы **IV**, имидазо[4,5-*d*]-тиазолы **V**, с разной степенью насыщенности (рис. 1).

Наиболее изученными являются имидазо[2,1-*b*]-тиазолы **I**, особый интерес к которым вызван открытием в ряду их гидрированных производных антигельминтного препарата левамизол (**VI**),¹ также обладающего иммуномодулирующими и умеренными иммуносупрессивными свойствами, анксиолитического агента WAY-181187 (SAX-187) (**VII**)² и антинеопластического агента пифитрин-β (**VIII**)³ (рис. 2).

Следствием повышенного интереса к имидазотиазольным системам стало обобщение оригинальных литературных источников по методам синтеза и биологическим свойствам отдельных типов имидазотиазолов. Так, в 2014 г. опубликован обзор,⁴ касающийся получения амидных и мочевиновых производных

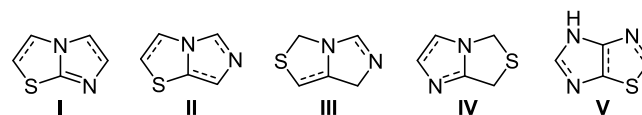


Рисунок 1. Типы изомерных структур имидазотиазолов I–V.

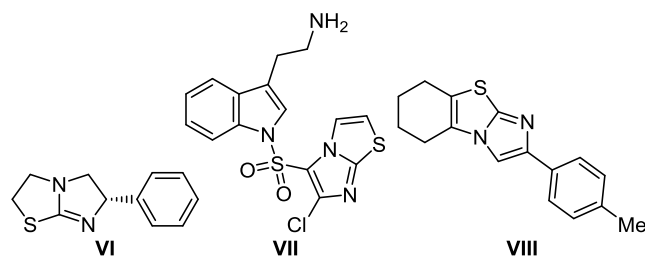


Рисунок 2. Структуры антигельминтного препарата левамизол (**VI**), анксиолитического агента WAY-181187 (**VII**) и антинеопластического агента пифитрин-β (**VIII**).

имидазо[2,1-*b*]-тиазола, которые являются ингибиторами индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1).

Данные по синтезу и биологическим свойствам ароматических имидазо[2,1-*b*]-тиазолов были систематизированы и представлены в обзоре, опубликованном в 2015 г.⁵ Была также опубликована обзорная работа, посвященная получению новых имидазотиазольных производных халконов и исследованию их в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.⁶ Синтез,

структурная модификация и биологические свойства некоторых важных имидазо[5,1-*b*]тиазолов и имидазо[2,1-*b*]тиазолов,⁷ методы синтеза бензконденсированных имидазо[2,1-*b*]тиазолов с применением металлокомплексного катализа,⁸ а также методы зеленой химии, использованные для получения отдельных типов имидазо[2,1-*b*]тиазолов,^{9,10} рассмотрены в недавно опубликованных обзорах более обширной тематики.

В то же время анализу и систематизации не подвергался массив литературных источников, относящихся как к гидрированным аналогам имидазо[2,1-*b*]тиазола, так и к имидазо[1,5-*c*]/[1,2-*c*]/[4,5-*d*]тиазолам. С учетом того, что в последние несколько лет, наряду с развитием классических методов синтеза имидазотиазольных структур, разработаны новые многокомпонентные и каталитические варианты их конструирования, представлялось обоснованным комплексно обобщить методы синтеза и результаты медико-биологических исследований всех типов имидазотиазолов, опубликованные за последние 5 лет.

В общем, подходы к получению всех типов имидазотиазолов можно распределить по трем группам синтетических процессов: аннелирование имидазольного цикла к тиазольному, аннелирование тиазольного цикла к имидазольному и многокомпонентные реакции образования имидазотиазольного остова.

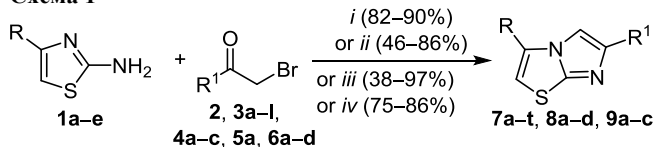
1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛОВ

1.1. Циклоконденсации 2-аминотиазолов с α -галогенкетонами

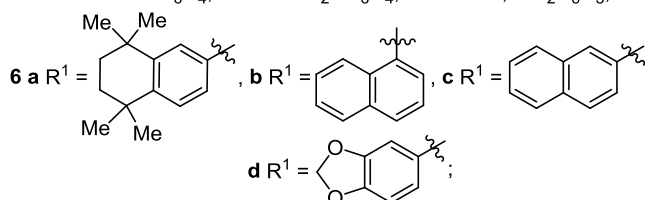
1.1.1. Синтез 6-алкил(арил)имидазо[2,1-*b*]тиазолов

При создании важных для медицинской химии комбинаторных библиотек на основе имидазо[2,1-*b*]тиазола наиболее часто используются его 6-алкил(арил)производные, которые получают хорошо известной реакцией 2-аминотиазолов с галогенкарбонильными соединениями. В большинстве случаев взаимодействие 2-аминотиазолов **1a–e** с замещенными α -бромкетонами **2**, **3a–l**, **4a–c**, **5a**, **6a–d** проводят в EtOH^{11,12} с последующей обработкой водным раствором NaHCO₃^{13–15} или 30% NH₄OH^{16,17} с получением целевых имидазо[2,1-*b*]тиазолов **7a–t**, **8a–d** и **9a–c** (схема 1).

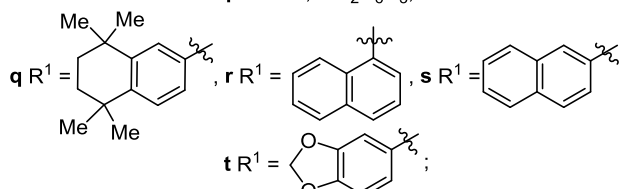
Схема 1



- 1 a** R = H, **b** R = CO₂Et, **c** R = Ph, **d** R = 4-MeOC₆H₄, **e** R = 4-ClC₆H₄;
2 R¹ = Et; **3 a** R¹ = Ph, **b** R¹ = 4-MeC₆H₄, **c** R¹ = 4-*i*-PrC₆H₄,
d R¹ = 4-*t*-BuC₆H₄, **e** R¹ = 4-MeOC₆H₄, **f** R¹ = 4-CyC₆H₄,
g R¹ = 4-PhC₆H₄, **h** R¹ = 4-FC₆H₄, **i** R¹ = 4-ClC₆H₄, **j** R¹ = 4-BrC₆H₄,
k R¹ = 4-NCC₆H₄, **l** R¹ = 4-F₃CC₆H₄; **4 a** R¹ = 3-FC₆H₄,
b R¹ = 3-ClC₆H₄, **c** R¹ = 3-O₂NC₆H₄; **5 a** R¹ = 3,4-Cl₂C₆H₃;



- 7 a–t** R = H, **a** R¹ = Et, **b** R¹ = Ph, **c** R¹ = 4-MeC₆H₄,
d R¹ = 4-*i*-PrC₆H₄, **e** R¹ = 4-*t*-BuC₆H₄, **f** R¹ = 4-MeOC₆H₄,
g R¹ = 4-CyC₆H₄, **h** R¹ = 4-PhC₆H₄, **i** R¹ = 4-FC₆H₄,
j R¹ = 4-ClC₆H₄, **k** R¹ = 4-BrC₆H₄, **l** R¹ = 4-NCC₆H₄,
m R¹ = 4-F₃CC₆H₄, **n** R¹ = 3-FC₆H₄, **o** R¹ = 3-ClC₆H₄,
p R¹ = 3,4-Cl₂C₆H₃,



- 8 a–d** R = CO₂Et, **a** R¹ = Ph, **b** R¹ = 4-MeOC₆H₄,
c R¹ = 4-FC₆H₄, **d** R¹ = 4-ClC₆H₄;
9 a R = Ph, R¹ = 3-O₂NC₆H₄; **b** R = 4-MeOC₆H₄,
R¹ = 3-O₂NC₆H₄; **c** R = 4-ClC₆H₄, R¹ = 3-O₂NC₆H₄

i: EtOH, 60°C, 8 h. *ii*: EtOH, Δ , 3–6 h

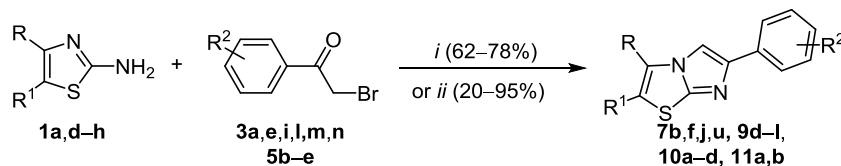
iii: 1. EtOH, Δ , 8–18 h. 2. aq NaHCO₃

iv: 1. EtOH, Δ , 16–18 h. 2. 30% NH₄OH, 0°C

Несколько реже для получения 6-замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **7b,f,j,u**, **9d–l**, **10a–d**, **11a,b** циклоконденсацию осуществляют в кипящем Me₂CO с последующей обработкой 15% NH₄OH¹⁸ или кипячением в растворе HCl (схема 2).^{19–21}

Для синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов **8e–g** удобной оказалась конденсация этил-2-аминотиазолидин-4-карб-

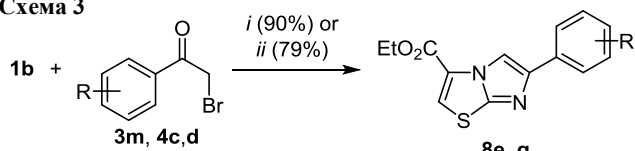
Схема 2



- 1 a** R = R¹ = H; **d** R = 4-MeOC₆H₄, R¹ = H; **e** R = 4-ClC₆H₄, R¹ = H; **f** R = 4-O₂NC₆H₄, R¹ = H; **g** R = H, R¹ = Br; **h** R = Me, R¹ = H
3 a R² = H, **e** R² = 4-MeO, **i** R² = 4-Cl, **l** R² = 4-CF₃, **m** R² = 4-NO₂, **n** R² = 4-CF₃O
5 b R² = 5-Br-2,4-(MeO)₂, **c** R² = 2,5-(MeO)₂, **d** R² = 3,4-(MeO)₂, **e** R² = 3,5-(MeO)₂
7 b,f,j,u R = R¹ = H, **b** R² = H, **f** R² = 4-MeO, **j** R² = 4-Cl, **u** R² = 5-Br-2,4-(MeO)₂
9 d–l R¹ = H; **d** R = 4-MeOC₆H₄, R² = 4-MeO; **e** R = 4-MeOC₆H₄, R² = 4-Cl; **f** R = 4-MeOC₆H₄, R² = 4-NO₂; **g** R = 4-ClC₆H₄, R² = 4-MeO;
h R = 4-ClC₆H₄, R² = 4-Cl; **i** R = 4-ClC₆H₄, R² = 4-NO₂; **j** R = 4-O₂NC₆H₄, R² = 4-MeO; **k** R = 4-O₂NC₆H₄, R² = 4-Cl;
l R = 4-O₂NC₆H₄, R² = 4-NO₂
10 a–d R = H; **a** R¹ = Br, R² = 4-CF₃O; **b** R¹ = Br, R² = 2,5-(MeO)₂; **c** R¹ = Br, R² = 3,4-(MeO)₂; **d** R¹ = Br, R² = 3,5-(MeO)₂
11 a R = Me, R¹ = H, R² = H; **b** R = Me, R¹ = H, R² = 4-CF₃

i: 1. Me₂CO, Δ , 8 h. 2. 15% NH₄OH. *ii*: 1. Me₂CO, Δ , 3–8 h. 2. N HCl, Δ , 1–2 h

Схема 3



3 m R = 4-NO₂, **4 c** R = 3-NO₂, **4 d** R = 2-NO₂

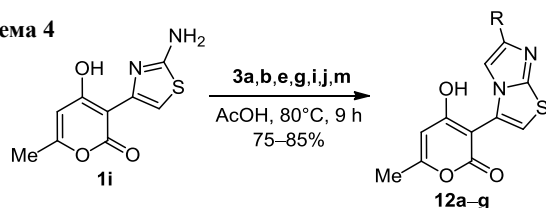
8 e R = 4-NO₂, **8 f** R = 3-NO₂, **8 g** R = 2-NO₂

i: 1,4-dioxane, Δ, 10–12 h; *ii*: butanone, Δ, 18 h

оксилата (**1b**) с 2-бромнитроацетофенонами **3m**, **4c**, **4d** в кипящих диоксане²² или бутаноне (схема 3).²³

Реакции 2-аминотиазолилзамещенного пиран-2-она **1i** с различными 2-бром-1-арилэтанонами **3a**, **b**, **e**, **g**, **i**, **j**, **m** при кипячении в AcOH приводят к целевым продуктам **12a–g** с хорошими выходами (схема 4).²⁴

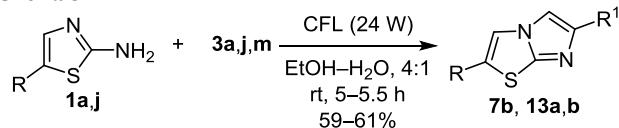
Схема 4



11 a R = Ph, **11 b** R = 4-MeC₆H₄, **11 c** R = 4-MeOC₆H₄, **11 d** R = 4-PhC₆H₄,
11 e R = 4-ClC₆H₄, **11 f** R = 4-BrC₆H₄, **11 g** R = 4-O₂NC₆H₄;

На примере синтеза 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **7b** и **13a**, **b** продемонстрирован мягкий и экологически чистый подход к формированию связей C–S и C–N бицикла при фотохимической активации в среде EtOH–H₂O, характерной особенностью которой является использование видимого света вместо катализаторов или фотосенсибилизаторов (схема 5).²⁵

Схема 5



1 a R = H, **1 j** R = Cl; **7 b** R = H, R¹ = Ph

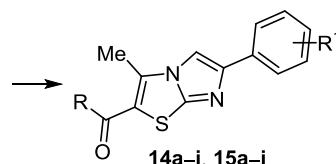
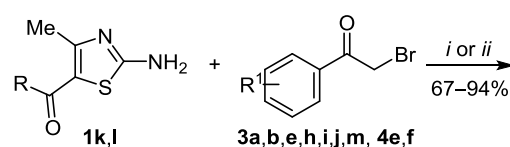
12 a R = Cl, R¹ = 4-BrC₆H₄; **12 b** R = Cl, R¹ = 4-O₂NC₆H₄

Новый способ получения производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **14a–i**, **15a–i** основан на реакции 2-аминотиазолов **1k**, **1l** с фенацилбромидами **3a**, **b**, **e**, **h**, **i**, **j**, **m**, **4e**, **f** в присутствии полиэтиленгликоля-400 (PEG-400) в качестве дешевой и биоразлагаемой реакционной среды, а также как катализатора при микроволновом облучении (MW) или при 90 °C (схема 6).²⁶

Описан способ синтеза 5,6-диарилимидазо[2,1-*b*]тиазола **17** с высоким выходом, предусматривающий использование как реагента кетона **16**, который подвергался бромированию под действием CBrCl₃ непосредственно в условиях реакции (схема 7).²⁷

Такой простой и экологичный подход оказался удобным и для получения 6-фенилимидазотиазола **7b** из тиазол-2-амина (**1a**) и ацетофенона (**18a**) при нагревании в H₂O и при использовании в качестве бромлирующего агента *N*-бромсукцинимид (NBS).²⁸ Последний реагент был успешно использован как источник

Схема 6



1 k R = Me, **1 l** R = OEt

3 a R¹ = H, **3 b** R¹ = 4-Me, **3 e** R¹ = 4-MeO, **3 h** R¹ = 4-F, **3 i** R¹ = 4-Cl,

3 j R¹ = 4-Br, **3 m** R¹ = 4-NO₂; **4 e** R¹ = 2-MeO, **4 f** R¹ = 2-Cl

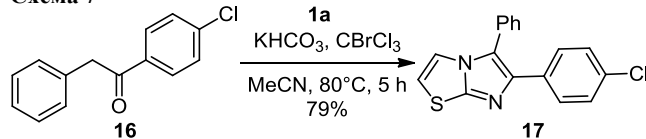
14 a–i R = Me; **15 a–i** R = OEt

14, **15 a** R¹ = H, **14 b** R¹ = 4-Me, **14 c** R¹ = 4-MeO, **14 d** R¹ = 4-F, **14 e** R¹ = 4-Cl,

14 f R¹ = 4-Br, **14 g** R¹ = 4-NO₂, **14 h** R¹ = 2-MeO, **14 i** R¹ = 2-Cl

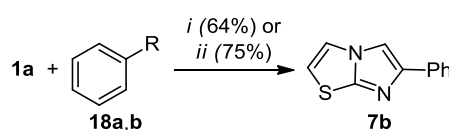
i: PEG-400–H₂O, 1:1, 90 °C, 3–4 h; *ii*: MW, 300 W, 6–8 min

Схема 7



брома и окислитель для превращения этилбензола (**18b**) в фенацилбромид в процессе синтеза соединения **7b** (схема 8).²⁹

Схема 8



18 a R = C(O)Me, **18 b** R = Et

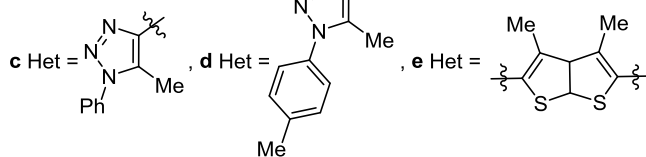
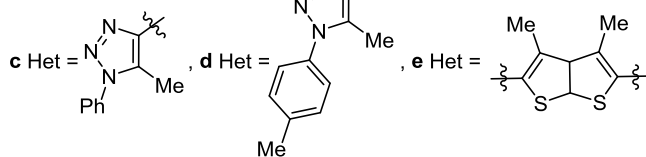
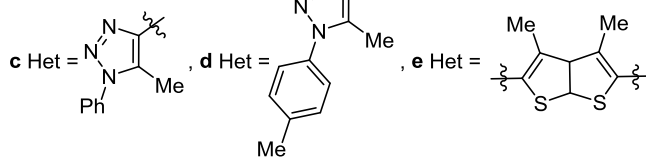
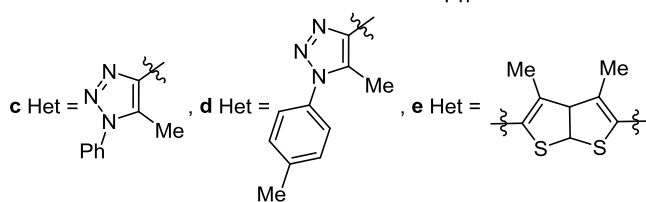
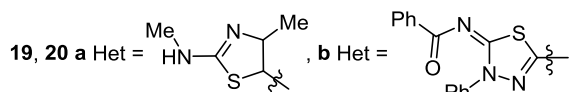
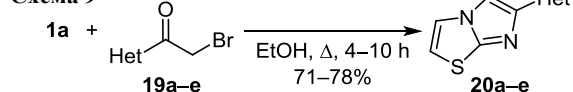
i (from **18a**): NBS, H₂O, 80 °C, 1 h

ii (from **18b**): 1. NBS, AIBN (10 mol %), EtOAc–H₂O, 5:1, 65 °C, 1.5 h
2. Na₂CO₃, H₂O, 80 °C, 2 h

1.1.2. Синтез 6-гетарилзамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов

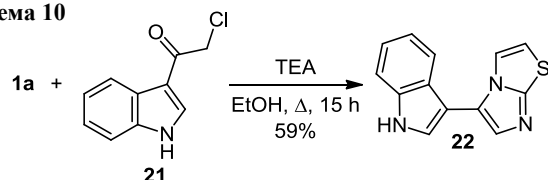
Для получения 6-гетарилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **20a–e** использовали конденсацию тиазол-2-амина (**1a**) с различными гетероциклическими бромкетонами **19a–e** в кипящем EtOH (схема 9).^{30–33}

Схема 9



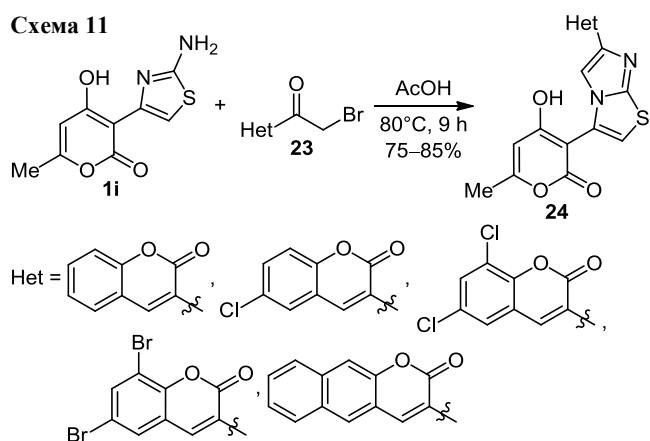
Подобные условия оказались приемлемыми и в случае реакции тиазол-2-амина (**1a**) с 3-индолил(хлорметил)кетонем **21**, которая позволила синтезировать 5-(3-индолил)имидазотиазол **22** (схема 10).³⁴

Схема 10



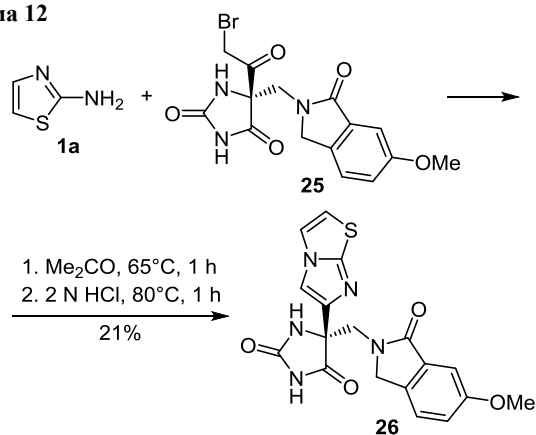
В свою очередь, для получения 2,6-дигетарилзамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **24** целесообразным было проведение реакции 2-аминотиазола **1i** с 3-(2-бromoацетил)-2*H*-хромен-2-онами **23** при нагревании в AcOH (схема 11).²⁴

Схема 11



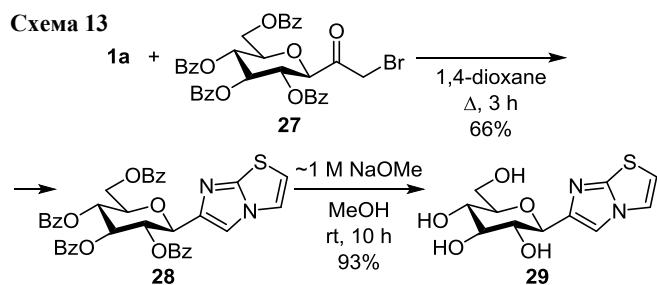
Предпринятая попытка синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазола **26** с хиральным гидантоиновым заместителем циклоконденсацией аминотиазола **1a** с бромметилкетонем **25** привела к невысокому выходу целевого продукта (схема 12).³⁵

Схема 12



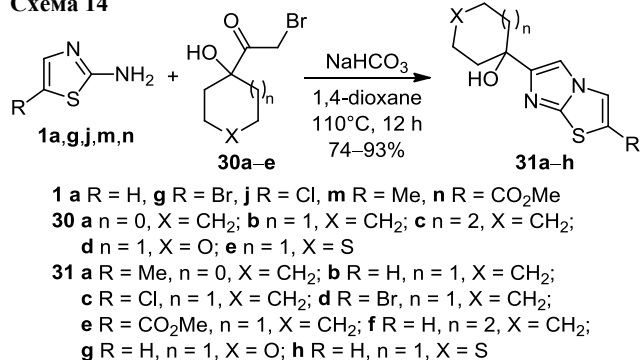
Однако реакция аминотиазола **1a** с бромметил-глюкопиранозилкетонем **27** с последующим гидролизом аддукта **28** вполне успешно была использована для получения C-β-D-глюкопиранозилимидазотиазола **29** (схема 13).³⁶

Схема 13



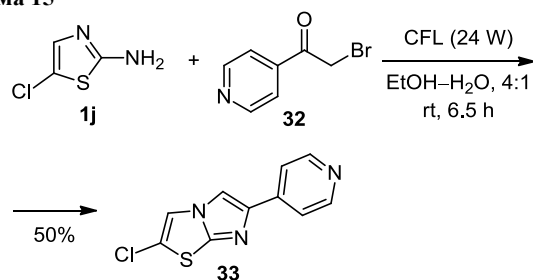
Наличие гидроксильной группы у четвертичного углеродного атома бромкетонов **30a–e** с циклоалкильным или насыщенными гетероциклическими фрагментами практически не сказывается на аннелировании имидазольного цикла к аминотиазолам **1a, g, j, m, n** и с высокими выходами приводит к гидроксизамещенным производным **31a–h** (схема 14).³⁷

Схема 14



Описанный выше на примере синтеза 6-арилимидазотиазолов **7b**, **13a, b** метод фотохимического стимулирования циклизации видимым светом был успешно применен для получения 2-хлор-6-(пиридин-4-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазола **33** (схема 15).²⁵

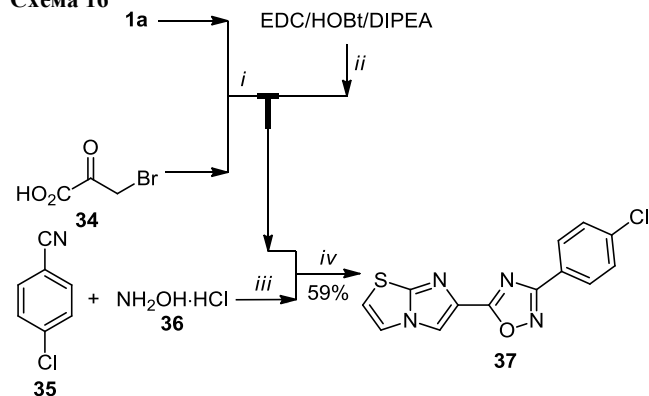
Схема 15



Недавно был предложен современный технологичный способ синтеза 6-оксазолилзамещенного имидазо[2,1-*b*]тиазола **37** с использованием трехреакторной многоступенчатой системы с непрерывным потоком без выделения промежуточных соединений.³⁸ В первом реакторе взаимодействием аминотиазола **1a** с 3-бром-2-оксопропановой кислотой (**34**) получали имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-карбоновую кислоту, которую объединяли с дегидратирующей системой 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид-1-гидроксibenзотриазол-диизопропилэтиламин (EDC-HOBT-DIPEA) в T-смесителе.

Во втором реакторе из 4-хлорбензонитрила (**35**) и гидроксилamina (**36**) синтезировали соответствующий амидоксим. Объединение потоков в третьем реакторе при 150 °С с дальнейшим пропуском через регулятор обратного давления приводило к целевому продукту **37** с удовлетворительным выходом (схема 16).³⁸

Схема 16

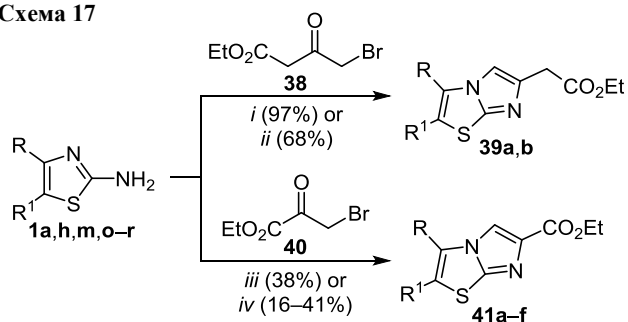


i: 0.45 M DMA, 17.5 μ l/min, 100°C; *ii*: 0.5 M DMA, 17.5 μ l/min
iii: DIPEA, 17.5 μ l/min, 100°C; *iv*: 150°C, 15 min

1.1.3. Синтез функционализированных имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Для получения эфиров имидазо[2,1-*b*]тиазол-6-карбоновых кислот **39a,b**, **41a–f** была использована циклоконденсация аминотиазолов **1a,h,m,o–r** с этил-4-бром-3-оксобутаноатом (**38**) при комнатной температуре в Me_2CO ³⁹ или при кипячении в смеси диоксан–EtOH в присутствии NaHCO_3 ,⁴⁰ а также с этилбромпируватом (**40**) в ТГФ⁴¹ с последующим кипячением в EtOH или бутаноне⁴² (схема 17).

Схема 17



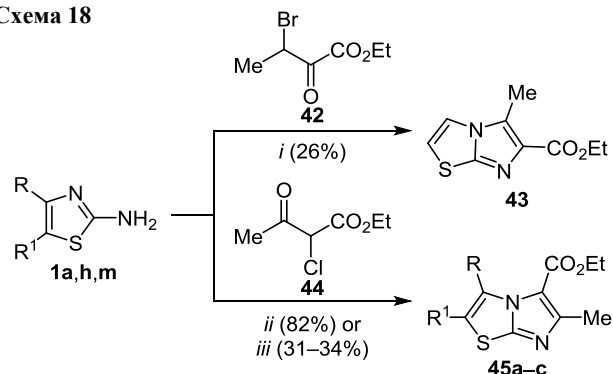
1 a R = R¹ = H; **h** R = Me, R¹ = H; **m** R = H, R¹ = Me;
o R = H, R¹ = *i*-Pr; **p** R = Me, R¹ = *i*-Pr;
q R = Me₂CHCH₂, R¹ = H; **r** R = Cy, R¹ = H
39 a R = R¹ = H; **b** R = H, R¹ = Me
41 a R = H, R¹ = H; **b** R = H, R¹ = *i*-Pr; **c** R = Me, R¹ = H;
d R = Me, R¹ = *i*-Pr; **e** R = Me₂CHCH₂, R¹ = H;
f R = Cy, R¹ = H

i: 1. Me_2CO , rt, 24 h. 2. EtOH, Δ , 4 h;
ii: 1. NaHCO_3 , 1,4-dioxane–EtOH, 2:1, rt, 16 h. 2. Δ , 8 h
iii: 1. THF, rt, 20 h. 2. EtOH, Δ , 4 h. *iv*: $\text{MeCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Me}$, Δ , 24 h;

Определенный интерес в плане синтеза изомерных функционально замещенных имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолов представляют конденсации 2-аминотиазолов **1a,h,m** с этил-3-бром-2-оксобутаноатом (**42**) и этил-

2-хлорацетоацетатом (**44**). При этом первая реакция приводит к образованию имидазотиазоло-6-карбоксилата **43**,⁴³ а результатом второй являются изомерные 5-карбоксилаты **45a–c** (схема 18).^{44,45}

Схема 18

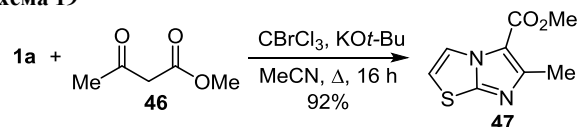


1 a R = R¹ = H; **h** R = Me, R¹ = H; **m** R = H, R¹ = Me
45 a R = R¹ = H; **b** R = Me, R¹ = H; **c** R = H, R¹ = Me

i: 1. EtOH, Δ , 4 h. 2. Na_2CO_3 , H_2O . *ii*: DME, 90°C, 6 h
iii: EtOH, Δ , 24 h

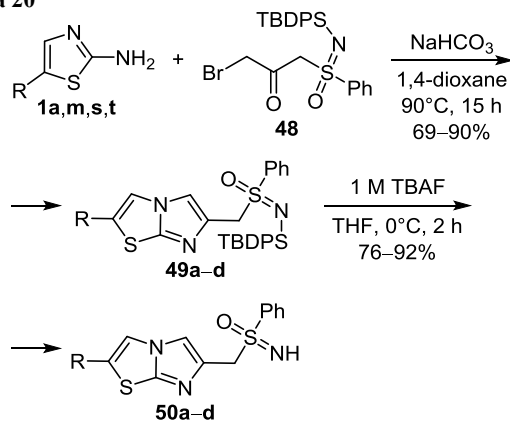
α -Галогенкарбонильные соединения как электрофильные реагенты для формирования имидазольного цикла могут быть генерированы *in situ*, что продемонстрировано на примере образования эфира имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбоновой кислоты **47** из аминотиазола **1a** и ацетоксусного эфира **46** в присутствии CBrCl_3 как бромлирующего реагента (схема 19).⁴⁶

Схема 19



Разработан удобный способ синтеза ряда имидазотиазолов **50a–d** с фармацевтически привлекательным сульфоксиминным фрагментом. В основе метода лежит конденсация аминотиазолов **1a,m,s,t** с сульфоксиминным производным бромацетона **48** с последующим десилилированием продуктов **49a–d** (схема 20).⁴⁷

Схема 20

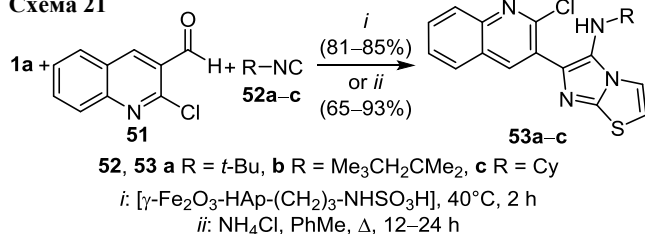


1 a R = H, **m** R = Me, **s** R = CN, **t** R = CO_2Et
49, 50 a R = H, **b** R = Me, **c** R = CN, **d** R = CO_2Et

1.2. Трехкомпонентные реакции на основе 2-аминотиазолов

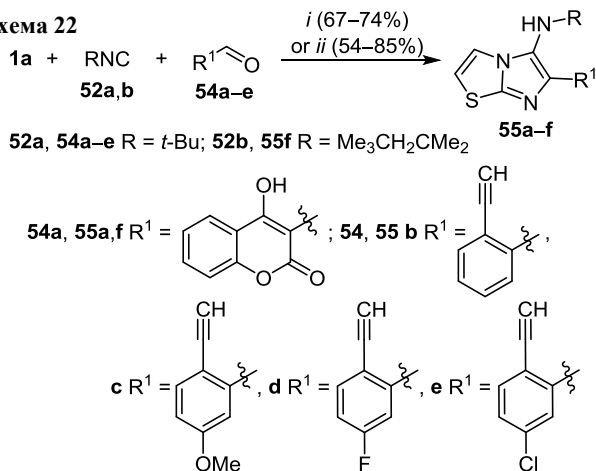
Трехкомпонентные реакции представляют собой мощный современный инструмент построения широкого спектра ароматических имидазо[2,1-*b*]тиазолов за счет образования связей C–C и C–N в однократном процессе. В таких превращениях 2-аминотиазолы проявили себя эффективными составляющими в изоцианидной реакции Гребке–Блэкберна–Биенаиме с альдегидами для увеличения молекулярного разнообразия замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов, особенно для получения их 5-аминопроизводных. Так, 5-алкиламино-6-(хинолин-3-ил)имидазо[2,1-*b*]тиазолы **53a–c** были синтезированы конденсацией аминотиазола **1a** с 2-хлор-3-формилхинолином (**51**) и алкилизоцианидами **52a–c** при использовании в качестве катализатора допированных сульфаминовой кислотой инкапсулированных наночастиц $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ в гидроксипатите ($[\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-HAp}-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2\text{SO}_3\text{H}]$) в отсутствие растворителя⁴⁸ или же при кипячении в PhMe в присутствии NH_4Cl (схема 21).⁴⁹

Схема 21



Обнаружено, что реакция Гребке–Блэкберна–Биенаиме гладко протекает в MeOH в присутствии каталитических количеств кислоты, что позволило, используя аминотиазол **1a**, изоцианиды **52a,b** и 4-гидрокси-3-формилкумарин (**54a**), синтезировать 5-аминозамещенные имидазо[2,1-*b*]тиазолы **55a,f**.⁵⁰ Отметим, что при введении в реакцию 2-этинилбензальдегидов **54b–e** в присутствии *p*-TSA при комнатной температуре были получены производные **55b–e**, содержащие привлекательный для последующих превращений ацетиленовый фрагмент (схема 22).⁵¹

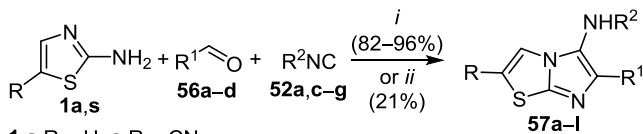
Схема 22



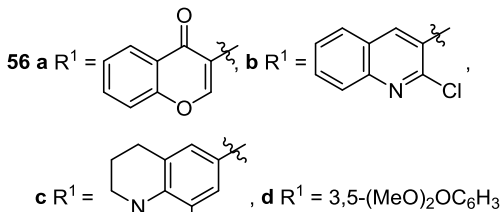
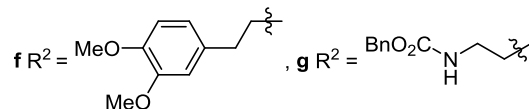
i: AcOH (20 mol %), MeOH, 70°C, 2 h. *ii*: *p*-TSA (5%), MeOH, rt, 12 h

Микроволновый вариант данного метода оказался полезным для получения в неокислительных условиях имидазо[2,1-*b*]тиазолов **57a–l**, модифицированных хромоновым, хинолиновым и юлолидиновым фрагментами.⁵² Среди представителей этой серии продуктов особого внимания заслуживает имидазотиазол **57l**, функционализированный по положению 5 *N*-этилкарбаматным фрагментом, как структурно новый HuR-лиганд (схема 23).⁵³

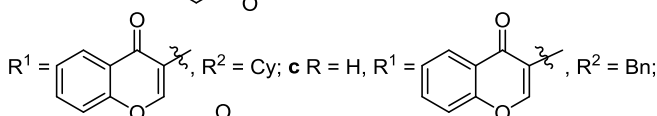
Схема 23



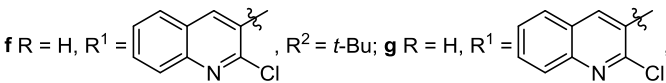
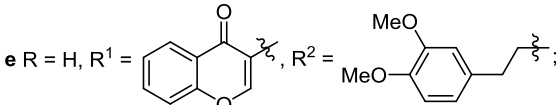
52 a R² = *t*-Bu; **c** R² = Cy; **d** R² = Bn; **e** R² = 4-MeOBn;



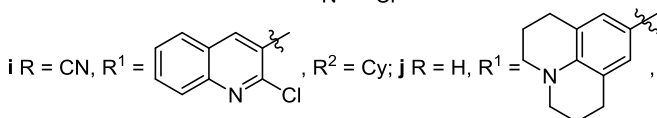
57 a R = H, R¹ = , R² = *t*-Bu; **b** R = H,



d R = H, R¹ = , R² = 4-MeOBn;



R² = Cy; **h** R = CN, R¹ = , R² = *t*-Bu;



R² = *t*-Bu; **k** R = H, R¹ = , R² = Cy;

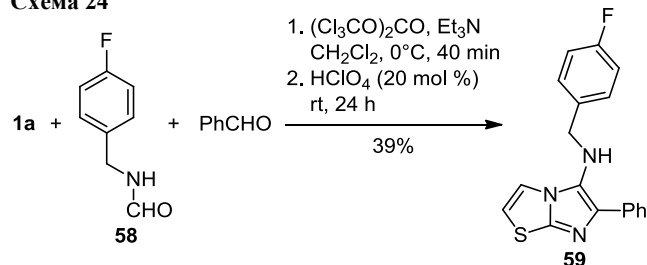
l R = H, R¹ = 3,5-(MeO)₂C₆H₃, R² =

i: PhMe, MW (150 W), 100°C, 10 min

ii (for **57l**): 1. HCO₂H, MeCN, MW, 120°C, 30 min. 2. ZrCl₄, 80°C, 10 h

Взаимодействие аминотиазола **1a** с *N*-(4-фторбензил)-формамидом (**58**) и бенzalдегидом в присутствии трифосгена как дегидратирующего агента и HClO₄ как катализатора было использовано для синтеза 5-аминопроизводного **59** (схема 24).⁵⁴

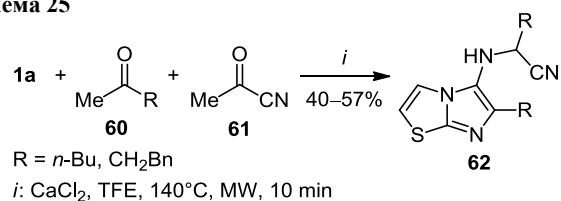
Схема 24



Необычным представляется применение ацетилцианида (**61**) в качестве неклассического изоцианида в микроволновой некаталитической реакции Гребке–Блэкберна–Биенаме с участием аминотиазола **1a** и кетонов **60** и последующим превращением по Штреккеру для получения имидазотиазолилсодержащих аминонитрилов **62** (схема 25).⁵⁵

Недавно предложен простой метод синтеза 5-замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **65a,b** катализируемой медью трехкомпонентной реакцией аминотиазола **1a**, бенzalдегидов **63a,b** и этилпропиоата (**64a**) в присутствии трифлатов Cu(I) и Cu(II).⁵⁶ Схема такого превращения включает промежуточное образование азометина **A** и продуктов их каталитического алкени-

Схема 25



лирования **B**, которые затем подвергаются 5-экзо-диг-циклизации имидазольного цикла (схема 26).

Не менее интересной представляется и катализируемая медью окислительная реакция аминотиазола **1a**, бензилбромида **66** и фенилацетилена (**68a**), которая реализуется через стадию интермедиатов **A–F** и приводит к 5-бензоилпроизводному **69** (схема 27).⁵⁷ Реакцию можно провести в однореакторном режиме без выделения аддукта **67**.

1.3. Другие методы синтеза

Привлекательным вариантом синтеза имидазотиазолов **72**, содержащих в имидазольном цикле сульфамидную, а в тиазольном – алкенильную группы, является реакция аминотиазола **1a** с арилсульфонил-имидами **70**, в которой промежуточные аминали **71** в щелочных условиях формируют имидазольный цикл (схема 28).⁵⁸

Несомненный интерес представляет и альтернативный путь построения имидазо[2,1-*b*]тиазолов, продемонстрированный на примере аннелирования тиазольного цикла за счет конденсации сульфонилиминов **70** с

Схема 26

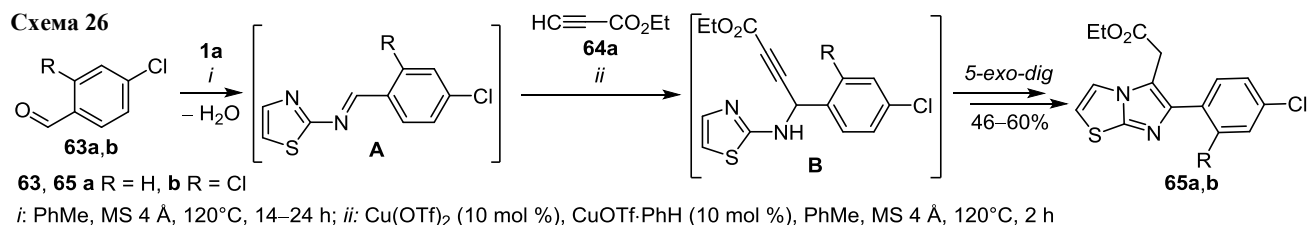


Схема 27

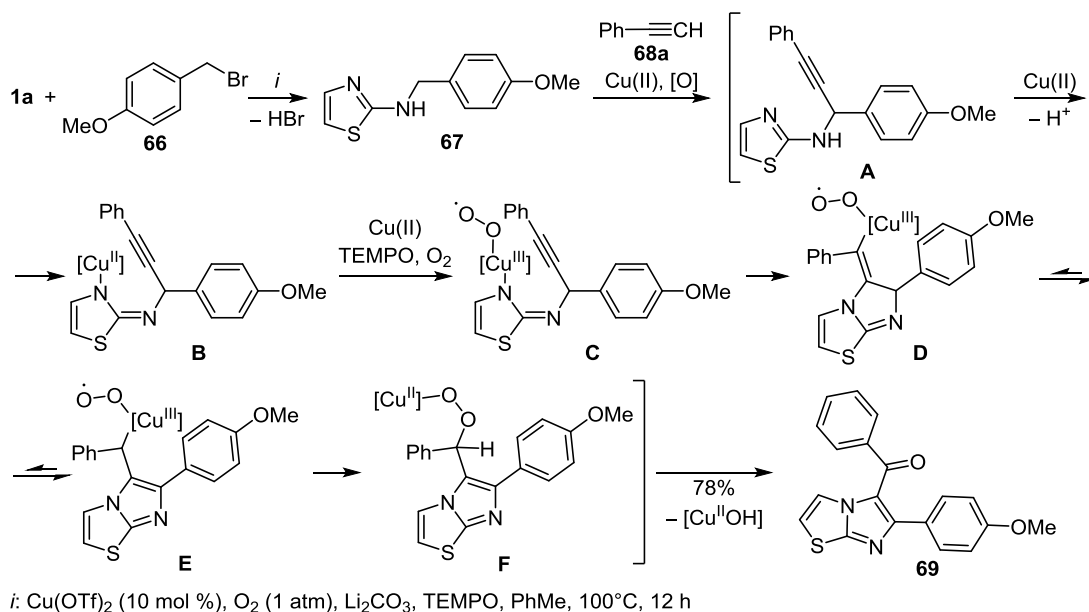
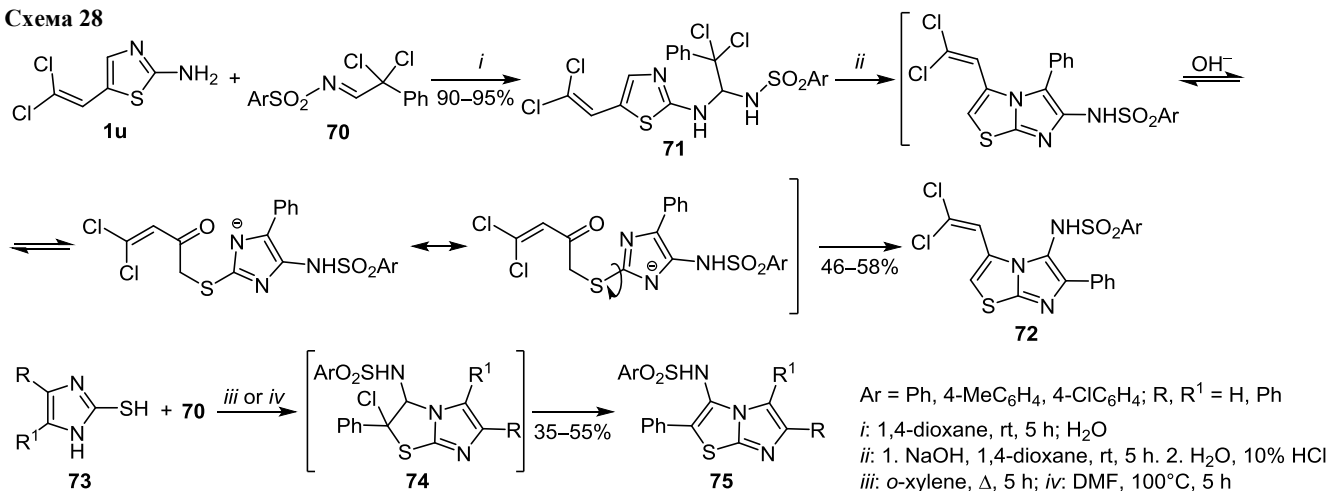


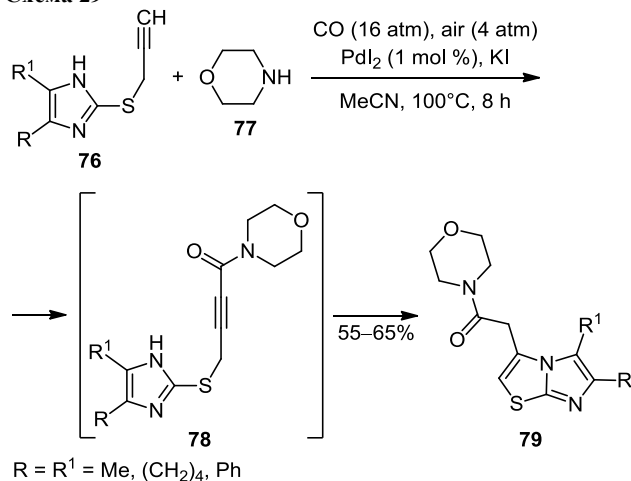
Схема 28



2-меркаптоимидазолами **73** при повышенной температуре. Этот процесс реализуется через промежуточный аддукт **74** и приводит к 3-арилсульфамидному производному **75** (схема 28).⁵⁹

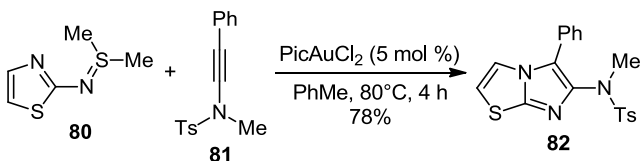
Для синтеза 4-карбаомилметилпроизводных имидазо[2,1-*b*]тиазола **79** было использовано катализируемое системой PdI₂/KI окислительное моноаминокарбонилирование терминальной тройной связи имидазолов **76** морфолином (**77**) с образованием амидов **78**, в которых затем происходило замыкание тиазольного цикла (схема 29).⁶⁰

Схема 29



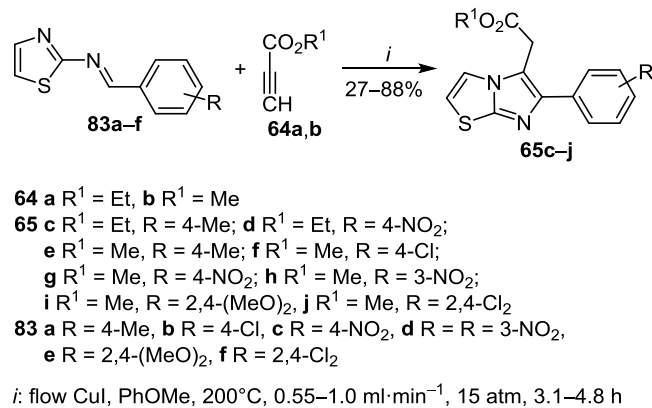
Катализируемое золотом формальное 1,3-диполярное циклоприсоединение между *N*-тиазолилсульфил-имином **80** и инсульфамидом **81**, сопровождающееся образованием двух новых связей C–N, оказалось весьма удобным для синтеза 5,6-дизамещенного имидазотиазола **82** (схема 30).⁶¹

Схема 30



Использование режима непрерывного потока в присутствии гетерогенного медного(I) катализатора представляет собой новый вариант увеличения разнообразия 5-замещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **65c–j**. Целевые соединения **65c–j** были получены из соответствующих иминов **83a–f** и сложных эфиров пропионовой кислоты **64a,b** в условиях непрерывного потока с применением гранул CuI в качестве катализатора (схема 31).⁵⁶

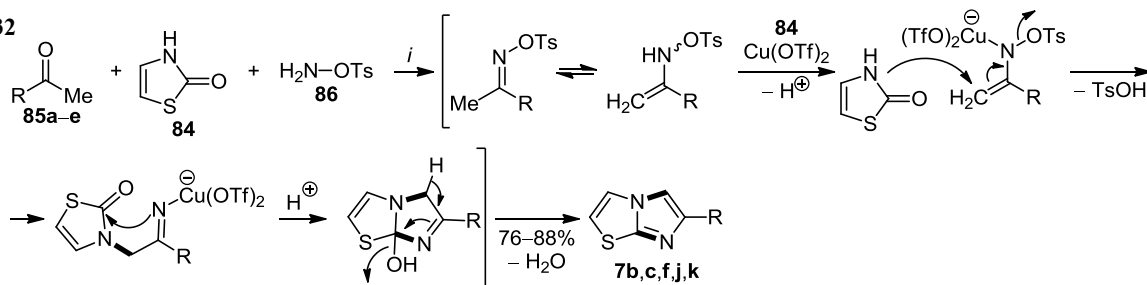
Схема 31



Сравнительно недавно описан синтез 6-арил-имидазотиазолов **7b,c,f,j,k** трехкомпонентной реакцией тиазол-2(3*H*)-она (**84**) с ацетофенонами **85a–e** и *O*-тозилгидроксиламинном **86** при использовании Cu(OTf)₂ и [bmim]BF₄ в условиях микроволнового облучения.⁶² Предполагается, что образование целевых продуктов происходит через стадии C–H-функционализации и тандемного присоединения–циклизации (схема 32).

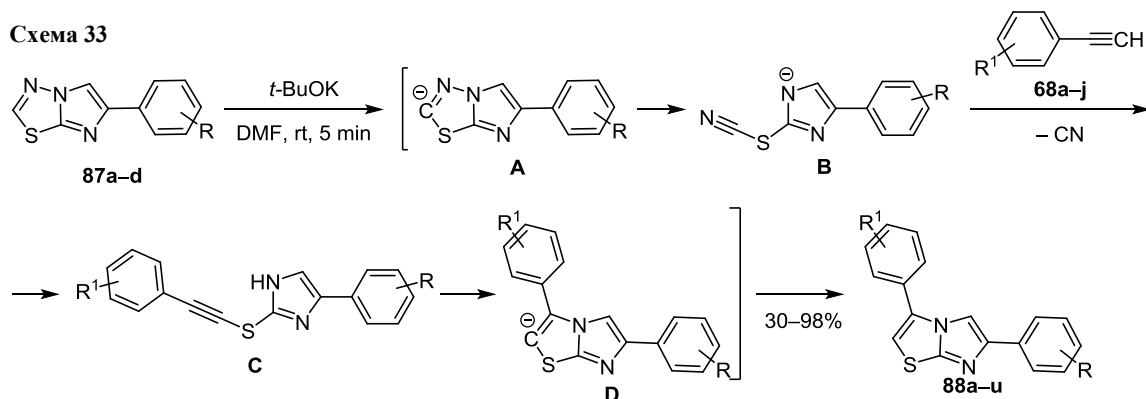
Предложен высокоэффективный одnoreакторный способ получения 4,6-диарилзамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов **88a–u**, основанный на рециклизации имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **87a–d** при их реакции с арилацетиленами **68a–j** в присутствии *t*-BuOK в мягких условиях (схема 33).⁶³ Механизм такого необычного превращения является многостадийным и предполагает образование ключевых интермедиатов **A–D**.

Схема 32



85 a R = Ph, b R = 4-MeC₆H₄, c R = 4-MeOC₆H₄, d R = 4-ClC₆H₄, e R = 4-BrC₆H₄
 7 b R = Ph, c R = 4-MeC₆H₄, f R = 4-MeOC₆H₄, j R = 4-ClC₆H₄, k R = 4-BrC₆H₄
 i: Cu(OTf)₂ (20 mmol %), [bmim]BF₄, MW, 110°C, 10 min

Схема 33

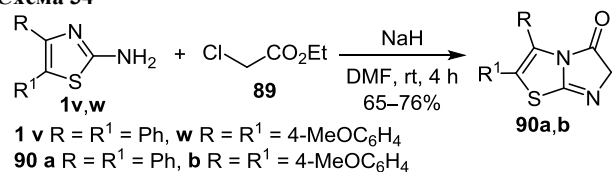


68 a R¹ = H, b R¹ = 4-Me, c R¹ = 4-MeO, d R¹ = 4-F, e R¹ = 4-Cl, f R¹ = 4-Br, g R¹ = 4-CF₃, h R¹ = 2-F, i R¹ = 3-Me, j R¹ = 3,5-(CF₃)₂
 87 a R = H, b R = 4-Me, c R = 4-Cl, d R = 2-Naphth
 88 a R = H, R¹ = H; b R = H, R¹ = 4-Me; c R = H, R¹ = 4-OMe; d R = H, R¹ = 4-F; e R = H, R¹ = 4-Cl; f R = H, R¹ = 4-Br; g R = H, R¹ = 4-CF₃;
 h R = H, R¹ = 2-F; i R = H, R¹ = 3-Me; j R = H, R¹ = 3,5-(CF₃)₂; k R = 4-Me, R¹ = H; l R = 4-Me, R¹ = 4-Me; m R = 4-Me, R¹ = 4-OMe;
 n R = 4-Me, R¹ = 4-Cl; o R = 4-Cl, R¹ = H; p R = 4-Cl, R¹ = 4-Me; q R = 4-Cl, R¹ = 4-OMe; r R = 4-Cl, R¹ = 4-Cl;
 s R = 2-Naphth, R¹ = H; t R = 2-Naphth, R¹ = 4-Br; u R = 2-Naphth, R¹ = 4-OMe

2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИДРИРОВАННЫХ ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛОВ

Удобный вариант синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазол-5(6*H*)-онов **90a,b**, основанный на аннелировании имидазолонового цикла, включает взаимодействие 2-аминотиазолов **1v,w** с этилхлорацетатом (**89**) (схема 34).⁶⁴

Схема 34



1 v R = R¹ = Ph, w R = R¹ = 4-MeOC₆H₄
 90 a R = R¹ = Ph, b R = R¹ = 4-MeOC₆H₄

В свою очередь, конденсация 2-меркапто-4*H*-имидазол-4-она **91** с бис(бромметил)кетонот тиенотиофена **19e** в кипящем EtOH представляет собой пример аннелирования тиазольного цикла и образования трех линейно связанных бигетероциклических систем **92** (схема 35).³¹

Циклоконденсация 2-аминотиазолидина **93** с гетарилзамещенными метилтрифторпируватами **94** была успешно использована для синтеза 2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазол-5(6*H*)-онов **95** (схема 36).⁶⁵⁻⁶⁷

В последние годы разработан новый эффективный подход к аннелированию тиазолинового цикла к имидазолиновому остову на основе реакции электро-

Схема 35

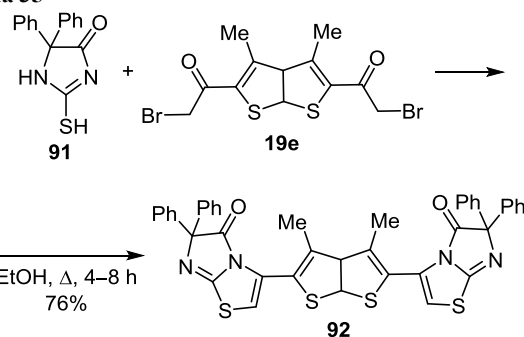
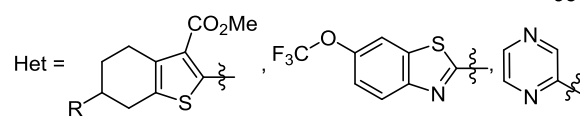
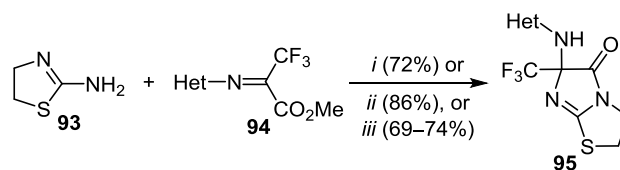


Схема 36

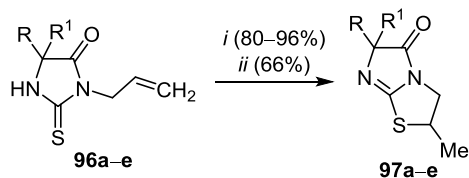


R = Me, Et, *t*-Bu

i: 1. DMF, 50°C, 30 min. 2. 10% NaCl
 ii: 1. DMF, rt, 30 min. 2. H₂O. iii: 1. MeCN, Δ, 1 h. 2. H₂O

фильной внутримолекулярной циклизации *N*-аллил-2-тиоксогидантоинов **96a–e** (схема 37).^{68,69} В частности, их нагревание в полифосфорной кислоте (PPA) позволяет с высокими выходами синтезировать имидазо[2,1-*b*]-тиазол-5(6*H*)-оны **97a–e**.

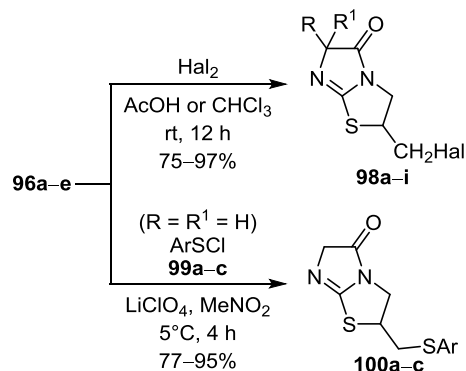
Схема 37



a R = R¹ = H, **b** R = R¹ = Me, **c** R = R¹ = Ph,
d R + R¹ = Me₂C=, **e** R + R¹ = PhCH=
i: PPA, 110°C, 1 h. *ii*: PPA, 140°C, 3 h

Для получения 2-галогенметилзамещенных аналогов имидазо[2,1-*b*]тиазол-5(6*H*)-онов **98a–i** удобной оказалась электрофильная циклизация под действием Br₂ и I₂ (схема 38).^{68,69} Еще один пример подобного типа превращений относится к реакции циклосульфенирования 3-аллил-2-тиоксогидантоина (**96a**) арилсульфенилхлоридами **99a–c** в сильно полярном MeNO₂ в присутствии эквимолярного количества LiClO₄ как "допинг-добавки", что позволяет легко синтезировать 2-(арилсульфанилметил)производные **100a–c** (схема 38).⁷⁰

Схема 38



98 a R = R¹ = H, Hal = Br; **b** R = R¹ = Me, Hal = Br;
c R = R¹ = Ph, Hal = Br; **d** R + R¹ = Me₂CH=, Hal = Br;
e R + R¹ = PhCH=, Hal = Br; **f** R = R¹ = Me, Hal = I;
g R = R¹ = Ph, Hal = I; **h** R + R¹ = Me₂CH=, Hal = I;
i R + R¹ = PhCH=, Hal = I
99, 100 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 4-O₂NC₆H₄

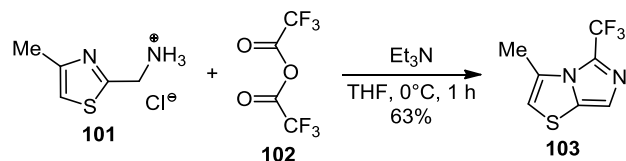
3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ДРУГИХ ТИПОВ ИМИДАЗОТИАЗОЛОВ

3.1. Синтез имидазо[5,1-*b*]тиазолов и их гидрированных аналогов

Предложен простой метод синтеза 5-трифторметил-имидазо[5,1-*b*]тиазола **103** из гидрохлорида (4-метилтиазол-2-ил)метанамина (**101**) с использованием ангидрида трифторуксусной кислоты (**102**) как ацилирующего и циклодегидратирующего агента (схема 39).⁷¹

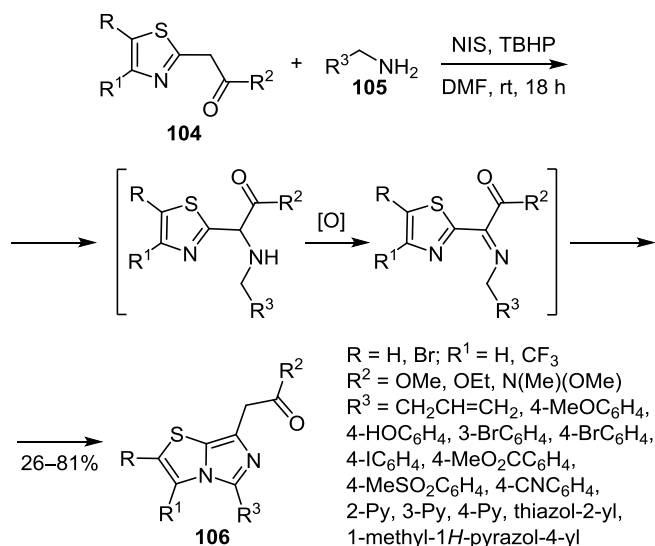
Наряду с рассмотренным 2-аминометилтиазолом в качестве субстратов для построения имидазо[5,1-*b*]-

Схема 39



тиазольного остова могут быть применены производные тиазол-2-уксусных кислот. Так, взаимодействием эфиров или амидов **104** с аминами **105** в присутствии системы *N*-иодсукцинимид-*tert*-бутилгидропероксид (NIS-TBHP) в растворе ДМФА получен ряд 7-замещенных имидазо[5,1-*b*]тиазолов **106** (схема 40).⁷² Важно отметить, что разработанная реакция представляет собой первый пример последовательного двойного окислительного аминирования связей C(sp³)-H субстрата и реагента в отсутствие металлов как катализаторов.

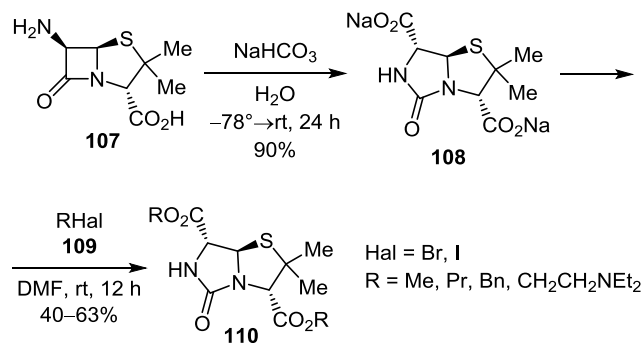
Схема 40



R = H, Br; R¹ = H, CF₃
R² = OMe, OEt, N(Me)(OMe)
R³ = CH₂CH=CH₂, 4-MeOC₆H₄,
4-HOC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄,
4-IC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄,
4-MeSO₂C₆H₄, 4-CNCC₆H₄,
2-Py, 3-Py, 4-Py, thiazol-2-yl,
1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl

Новый простой способ получения высокофункционализированных гидрированных имидазо[5,1-*b*]тиазолов **110** основан на расширении β-лактамного цикла 6-аминопенициллановой кислоты (**107**) под действием углекислоты с последующим алкилированием образующейся динатриевой соли 8-гидроксипенилловой кислоты (**108**) алкилгалогенидами **109** (схема 41).⁷³

Схема 41

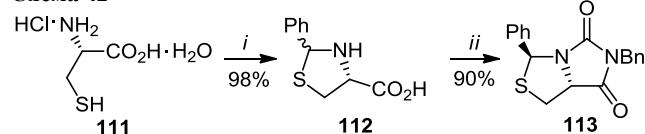


Hal = Br, I
R = Me, Pr, Bn, CH₂CH₂NEt₂

3.2. Синтез тетрагидроимидазо[1,5-с]тиазолов

Среди тетрагидроимидазо[1,5-с]тиазолов значительный интерес вызывают их насыщенные представители – дигидроимидазо[1,5-с]тиазол-5,7(3*H*,6*H*)-дионы. Наиболее распространенный способ их синтеза, который позволяет получать хиральные производные, основан на циклоконденсации с участием L-цистеина. Так, реакцией гидрата гидрохлорида L-цистеина (**111**) с бензальдегидом в присутствии NaOAc или KOAc синтезирована (2*RS*,4*R*)-2-фенилтиазолидин-4-карбоновая кислота (**112**), которая под действием бензилизоцианата превращается в (3*S*,7*aR*)-6-бензил-3-фенилдигидроимидазо[1,5-с]тиазол-5,7(3*H*,6*H*)-дион (**113**) (схема 42).⁷⁴

Схема 42



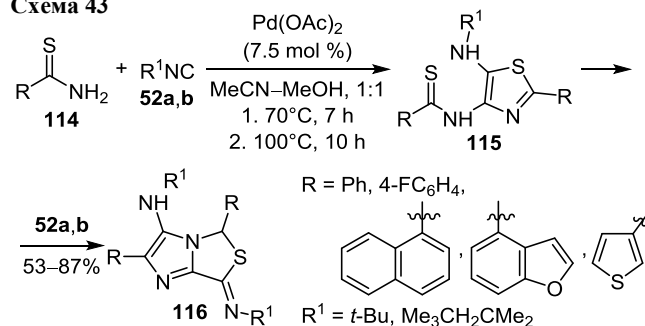
i: PhCHO, KOAc, MeOH–H₂O, 1:1, rt, 6 h

ii: 1. BnNCO, THF, 60°C, 1 h. 2. concd HCl, 0°C. 3. 60°C, 1.5 h

3.3. Синтез дигидроимидазо[1,2-с]тиазолов

Реализован удобный подход к синтезу имидазо[1,2-с]тиазолов **116** через катализируемую палладием бициклизацию изонитрилов **52a,b** с тиоамидами **114** (схема 43). Этот одnoreакторный двустадийный процесс протекает через образование промежуточных продуктов **115**.⁷⁵

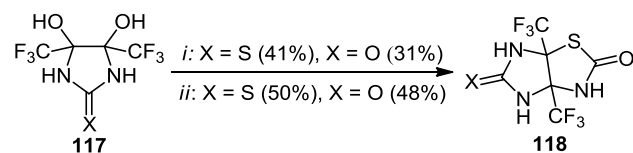
Схема 43



3.4. Синтез имидазо[4,5-*d*]тиазолов

2*H*-Имидазо[4,5-*d*]тиазолы **118**, содержащие группы CF₃, были получены конденсацией (тио)имидазолидина **117** с тиомочевинной или тиоцианатом аммония в кипящем *N,N*-диметилацетамиде (DMA) (схема 44).⁷⁶

Схема 44



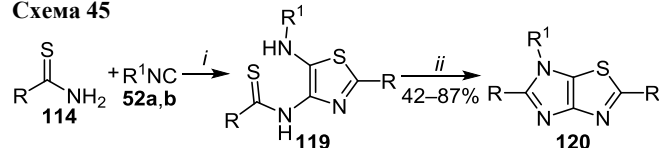
X = S, O

i: CS(NH₂)₂, DMA, 160–165°C, 30 min (X = S) or 50 min (X = O)

ii: NH₄SCN, DMA, 160–165°C, 30 min (X = S) or 50 min (X = O)

В отличие от приведенного выше⁷⁵ способа синтеза имидазо[1,2-с]тиазолов **116** катализируемой Pd(OAc)₂ реакцией тиоамидов **114** с изонитрилами **52a,b**, применение в качестве гетерогенного катализатора металлизированного палладием фосфодопированного пористого органического полимера (Pd/POL-dppm) направляет процесс в сторону формирования производных имидазо[4,5-*d*]тиазола **120**.⁷⁷ В таком варианте изонитрил **52** выступает как источник углерода и как реагент при образовании тиазолов **119**, которые в промотируемой K₂CO₃ внутримолекулярной циклизации превращаются в целевые продукты (схема 45).

Схема 45



R = Ph, 1-Naphth, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-F₃C(O)C₆H₄, 3-FC₆H₄,

3-ClC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃

R¹ = *t*-Bu, Me₃CH₂CMe₂

i: Pd/POL-dppm (2 mol %), MeCN, 60°C, 1 h; *ii*: K₂CO₃, 75°C, 12 h

4. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИМИДАЗОТИАЗОЛОВ

4.1. Активность производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

Исследование биологических свойств имидазо[2,1-*b*]тиазолов, обобщенное в обзорных работах,^{4–7} в течение последних пяти лет стало надежной платформой для системного поиска новых фармакологически активных субстанций. В результате среди их производных найдены соединения с выраженной антимикробной активностью. Так, 6-фенилимидазо[2,1-*b*]тиазол-5-карбальдегид (**121**) проявил значительную антибактериальную активность по отношению к штаммам *E. coli* и *P. aeruginosa* (MIC ≤ 0.2 мг/мл) (рис. 3).⁷⁸

Соединение **122** в концентрации 1.9 мкг/мл продемонстрировало высокий антимикробный эффект против грамположительных и грамотрицательных бактерий *S. aureus* MLS-16 MTCC 2940, *S. aureus* MTCC 96, *E. coli* MTCC 739.¹⁹ Ингибирующая активность в отношении фермента 15-LOX со значением IC₅₀ 11.5 ± 0.5 мкМ обнаружена для соединения **123**.⁴⁹

Одной из важных проблем клинической медицины является селективное и эффективное распознавание катионов Zn²⁺ и анионов пиродифосфата (P₂O₇⁴⁻), избыток которых в человеческом организме приводит к болезням Альцгеймера и Паркинсона, а также отложению пиродифосфата кальция. Простой флуоресцентный

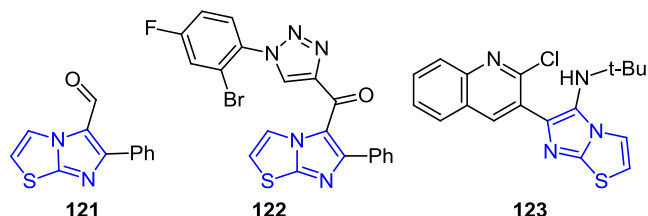


Рисунок 3. Имидазотиазолы **121–123** с антимикробной активностью.

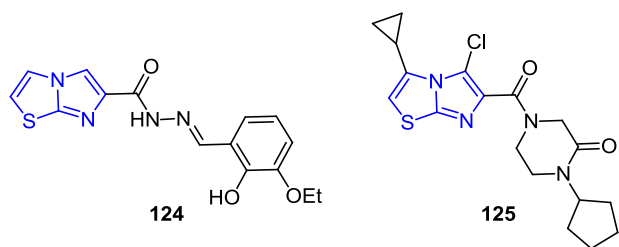


Рисунок 4. Биологически активные имидазо[2,1-*b*]тиазолы **124**, **125**.

гидразон **124** показал превосходную чувствительность и селективность по отношению к катионам Zn^{2+} , демонстрируя значительное усиление флуоресценции, примерно в 42 раза, а соотношение связывания гидразона **124** и катиона Zn^{2+} составило 1:1.⁴⁰ Структурная модификация имидазо[2,1-*b*]тиазольного каркаса привела к открытию нового эффективного ингибитора вируса гепатита С (HCV NS4B) – имидазо-тиазола **125** (EC_{50} 16 нМ) (рис. 4).⁴²

Исследование профиля устойчивости показало, что действие тиазола **125** нацелено на вторую амфи-патическую α -спираль неструктурного белка NS4B (4ВАН2) гепатита С, причем перекрестной резистентности между ним и другими противовирусными препаратами прямого действия, нацеленными на белки NS3/4A, NS5A и NS5B, не наблюдалось. Кроме этого установлено, что соединение **125** проявляет синергизм с ингибиторами неструктурных белков: NS3/4A – симепревином, NS5A – даклатасвиром и NS5B – софосбувиром. Это, в свою очередь, могло бы снизить дозу указанных препаратов практически при всех уровнях воздействия и достичь благоприятного эффекта при помощи их комбинации с соединением **125**.⁴²

Были изучены нейропротекторные свойства 6-метил-имидазо[2,1-*b*]тиазолов **126a–c** (рис. 5) на различных моделях эксцитотоксического опосредованного повреждения с использованием астроцитомы U-373 MG человека и нейробластомы SH SY5Y человека, как модельных систем астроцитов и нейронов соответственно. Клетки интегрировали с помощью контекстной модели ткани мозга (срезы головного мозга крыс), которая позволяет оценить нейропротекторную активность новых соединений, исключив трудности проникновения в мозг и возможной метаболической нестабильности.²⁰ Ниже приведены наилучшие результаты для тестируемых соединений. Восстановление астроцитомы человека (U-373 MG) после OGD/R: 1 мкМ – $73.0 \pm 6.5\%$, 20 мкМ – $86.7 \pm 4.2\%$ для соединения **126a**; 1 мкМ – $82.9 \pm 4.7\%$, 20 мкМ – $96.7 \pm 5.7\%$ для соединения **126b**; 1 мкМ – $78.8 \pm 5.7\%$, 20 мкМ – $99.6 \pm 2.5\%$ для

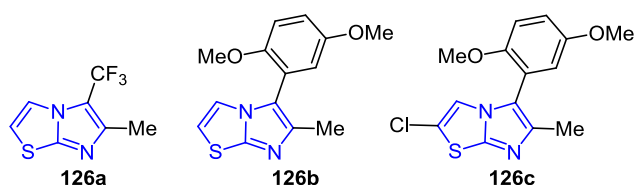


Рисунок 5. Производные 6-метилимидазо[2,1-*b*]тиазолов **126a–c** с нейропротекторными свойствами.

соединения **126c**; восстановление клеток нейробластомы человека (SH SY5Y) после 24-часовой обработки глутаматом: 1 мкМ – $44.1 \pm 4.9\%$, 20 мкМ – $84.5 \pm 9.1\%$ для соединения **126a**; 1 мкМ – $51.9 \pm 10.0\%$, 20 мкМ – $99.0 \pm 10.2\%$ для соединения **126b**; 1 мкМ – $42.0 \pm 7.8\%$, 20 мкМ – $108.4 \pm 4.5\%$ для соединения **126c**.

Производные имидазо[2,1-*b*]тиазолов были также протестированы на их способность ингибировать очищенный рекомбинантный фермент IDO1 (rhIDO1) человека. При этом значение IC_{50} *N*-(имидазо[2,1-*b*]тиазол-5-ил-метил)ацетамида **127** составляло 0.2 ± 0.01 мкМ (рис. 6).⁷⁹

Высокую цитотоксическую активность против линии рака легких A549 показало соединение **128** со значением IC_{50} 1.086 мкМ (рис. 6).¹² В свою очередь, соединение **129a** продемонстрировало самую высокую долю ингибирования роста клеток рака толстой кишки COLO 205, меланом MALME-3M и M14 со значениями 89.59, 76.2 и 71.56% соответственно (рис. 6). Его аналог – соединение **129b** – ингибировало рост клеток меланомы MDA-MB-435 на 82.85%, а соединение **129c** ингибировало рост раковых клеток яичников IGROV1 на 95.1% и меланомы MDA-MB-435 на 95.1%. У соединения **129d** обнаружен летальный эффект в отношении линии клеток рака молочной железы T-47D с ингибированием в 102%. Соединения **129d** также ингибировало рост клеток меланомы UACC-62, SK-MEL-5 и немелкоклеточного рака легких MOLT-4 со значениями 93.64, 86.49 и 90.06% соответственно. Соединение **129e** ингибировало рост клеток рака толстой кишки HT29 и рака молочной железы MDA-MB-231/ATCC на 98.03 и 95.95% соответственно, а соединение **129f** продемонстрировало потенциальный ингибирующий эффект по отношению к V^{600E} BRAF (мутации серинтреониновой киназы BRAF, в которой происходит замена валина (V) глутаматом (E) в кодоне 600) (IC_{50} 9.3 нМ).¹⁷

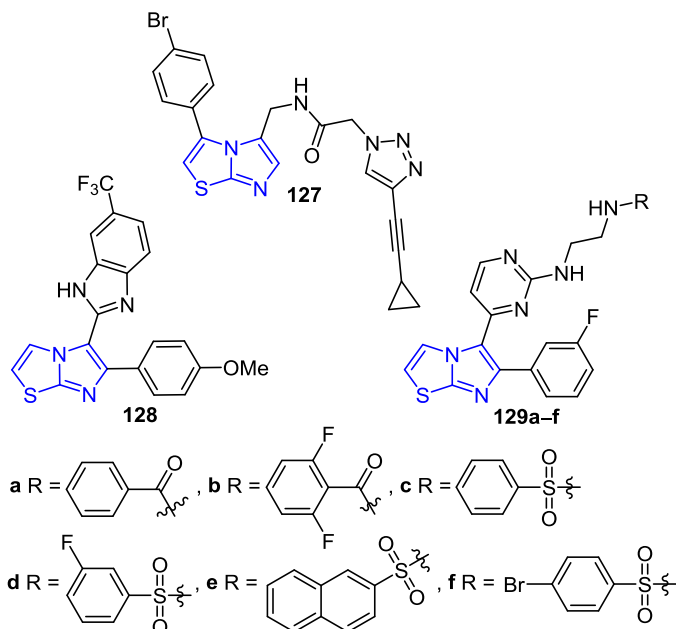


Рисунок 6. Ингибиторы рекомбинантного фермента IDO1 (rhIDO1) человека **127**, раковых клеток **128**, **129a–e** и V^{600E} BRAF **129f**.

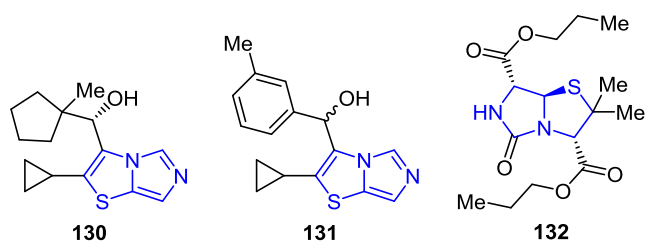


Рисунок 7. Ингибиторы фермента индолеамин-2,3-диоксигеназы **130** и триптофан-2,3-диоксигеназы **131** и соединение **132**, которое повышает выживаемость индуцированных человеком плюрипотентных стволовых клеток.

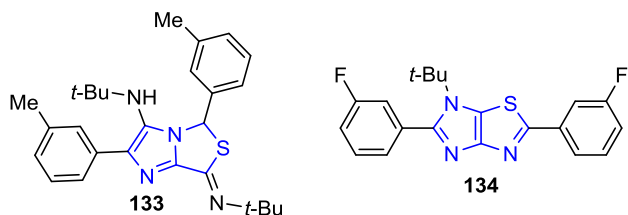


Рисунок 8. Биологически активные имидазотиазолы **133**, **134**.

4.2. Активность других типов имидазотиазолов

Среди соединений, содержащих имидазо[5,1-*b*]-тиазольный каркас, соединение **130** (рис. 8) является ингибитором фермента индолеамин-2,3-диоксигеназы с IC_{50} 4.37 нМ, а соединение **131** – триптофан-2,3-диоксигеназы с IC_{50} 22.30 нМ.⁸⁰

Для диэфира имидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-дикарбоновой кислоты **132** (CID 24747497) (рис. 7) обнаружена способность к повышению выживаемости индуцированных человеком плюрипотентных стволовых клеток.⁷³

Среди имидазо[1,2-*c*]тиазолов найдено соединение **133** (рис. 8), которое ускоряет апоптоз, вызванный пролиферацией гепатоцеллюлярных клеток человека HepG2 при 7.06 ± 0.68 мкМ.⁷⁵

6-(*т*-Бутил)-2,5-бис(3-фторфенил)-6*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазол (**134**) (рис. 8) показал высокий ингибирующий эффект против роста клеточных линий рака мочевого пузыря человека Т-24 и рака легкого человека А549 со значениями IC_{50} 10.3 ± 0.8 и 11.8 ± 0.5 мкМ соответственно.⁷⁷

Таким образом, анализ и обобщение оригинальных литературных источников позволяет сделать вывод, что, несмотря на широкий спектр вариантов конструирования разнообразных имидазотиазольных систем, разработанные в течение последних лет методы значительно расширяют синтетический потенциал производных имидазотиазолов и открывают новые возможности для химии гетероциклических соединений. Имидазотиазолы также демонстрируют достойный внимания комплекс биологических свойств и представляют собой весьма перспективные структуры для создания фармакологически активных веществ.

Список литературы

1. Amarouch, H.; Loiseau, P. R.; Bacha, C.; Caujolle, R.; Payard, M.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Gayral, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 463.

2. Liu, K. G.; Robichaud, A. J.; Bernotas, R. C.; Yan, Y.; Lo, J. R.; Zhang, M.-Y.; Hughes, Z. A.; Huselton, C.; Zhang, G. M.; Zhang, J. Y.; Kowal, D. M.; Smith, D. L.; Schechter, L. E.; Comery, T. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7639.
3. Da Pozzo, E.; La Pietra, V.; Cosimelli, B.; Da Settimo, F.; Giacomelli, C.; Marinelli, L.; Martini, C.; Novellino, E.; Taliani, S.; Greco, G. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 390.
4. Tojo, S.; Kohno, T.; Tanaka, T.; Kamioka, S.; Ota, Y.; Ishii, T.; Kamimoto, K.; Asano, S.; Isobe, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1119.
5. Fascio, M. L.; Errea, M. I.; D'Accorso, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 666.
6. Kamal, A.; Kashi Reddy, M.; Viswanath, A. *Expert Opin. Drug Discovery* **2013**, *8*, 289.
7. Buron, F.; Hiebel, M.-A.; Mérour, J.-Y.; Plé, K.; Routier, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2018**, *125*, 301.
8. Saha, D.; Bagchi, S.; Sharma, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 302. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 302.]
9. Gupta, S. S.; Kumari, S.; Kumar, I.; Sharma, U. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 433. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 433.]
10. Chowdhury, A.; Patel, S.; Sharma, A.; Das, A.; Meshram, P.; Shard, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 455. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 455.]
11. Abdel-Maksoud, M. S.; Kim, M.-R.; El-Gamal, M. I.; Gamal El-Din, M. M.; Tae, J.; Choi, H. S.; Lee, K.-T.; Yoo, K. H.; Oh, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 453.
12. Baig, M. F.; Nayak, V. L.; Budaganaboyina, P.; Mullagiri, K.; Sunkari, S.; Gour, J.; Kamal, A. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 515.
13. Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Prencipe, F.; Balzarini, J.; Liekens, S.; Estévez, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 205.
14. Pasha Shaik, S.; Lakshma Nayak, V.; Sultana, F.; Subba Rao, A. V.; Basha Shaik, A.; Babu, K. S.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 36.
15. Liang, D.; Li, L.; Lynch, C.; Diethelm-Varela, B.; Xia, M.; Xue, F.; Wang, H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1039.
16. Abdel-Maksoud, M. S.; El-Gamal, M. I.; Gamal El-Din, M. M.; Kwak, S.-S.; Kim, H.-I.; Oh, C.-H. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 824.
17. Abdel-Maksoud, M. S.; Ammar, U. M.; Oh, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2041.
18. Ramamurthy, S.; Jayachandran, E. *Asian J. Chem.* **2017**, *29*, 2639.
19. Shareef, M. A.; Sirisha, K.; Bin Sayeed, I.; Khan, I.; Ganapathi, T.; Akbar, S.; Ganesh Kumar, C.; Kamal, A.; Nagendra Babu, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126621.
20. Leoni, A.; Frosini, M.; Locatelli, A.; Micucci, M.; Carotenuto, C.; Durante, M.; Cosconati, S.; Budriesi, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *169*, 89.
21. Yin, X.; Yang, Z.; Huang, G.; Bian, J.; Wang, D.; Wang, Q.; Teng, M.; Wang, Z.; Zhang, J. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5849.
22. Lin, X.-D.; Yang, H.-W.; Ma, S.; Li, W.-W.; Zhang, C.-H.; Wang, W.-J.; Xiang, R.; Li, L.-L.; Yang, S.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4534.
23. Dai, H.; Ellis, J. L.; Sinclair, D. A.; Hubbard, B. P. *Methods Enzymol.* **2016**, *574*, 213.
24. Thirupaiah, B.; Vedula, R. R. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2015**, *54B*, 811.
25. Mishra, A.; Srivastava, M.; Rai, P.; Yadav, S.; Tripathi, B. P.; Singh, J.; Singh, J. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49164.
26. Vekariya, R. H.; Patel, K. D.; Vekariya, M. K.; Prajapati, N. P.; Rajani, D. P.; Rajani, S. D.; Patel, H. D. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6207.
27. Roslan, I. I.; Ng, K.-H.; Wu, J.-E.; Chuah, G.-K.; Jaenicke, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9167.
28. Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3662.

29. Chen, L.; Zhu, H.; Wang, J.; Liu, H. *Molecules* **2019**, *24*, 893.
30. Abdel-Wahab, B. F.; Khidre, R. E.; Awad, G. E. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 489.
31. Gomha, S. M.; Edrees, M. M.; El-Arab, E. E. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 641.
32. Gomha, S. M.; Muhammad, Z. A.; Gaber, H. M.; Amin, M. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2708.
33. Althagafi, I.; El-Metwaly, N.; Farghaly, T. A. *Molecules* **2019**, *24*, 1741.
34. El-Mekabaty, A.; El-Shora, H. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 618. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 618.]
35. Tong, L.; Kim, S. H.; Rosner, K.; Yu, W.; Shankar, B. B.; Chen, L.; Li, D.; Dai, C.; Girijavallabhan, V.; Popovici-Muller, J.; Yang, L.; Zhou, G.; Kosinski, A.; Siddiqui, M. A.; Shih, N.-Y.; Guo, Z.; Orth, P.; Chen, S.; Lundell, D.; Niu, X.; Umland, S.; Kozlowski, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3037.
36. Szennyés, E.; Bokor, É.; Docsa, T.; Sipos, Á.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2019**, *472*, 33.
37. Chenna Reddy, M. L.; Patil, V. B.; Nawaz Khan, F. R.; Saravanan, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1486.
38. Herath, A.; Cosford, N. D. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 239.
39. Daina, A.; Giuliano, C.; Pietra, C.; Wang, J.; Chi, Y.; Zou, Z.; Li, F.; Yan, Z.; Zhou, Y.; Guainazzi, A.; Garcia Rubio, S.; Zoete, V. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 11039.
40. Dylong, A.; Goldeman, W.; Sowa, M.; Ślepokura, K.; Drożdżewski, P.; Matczak-Jon, E. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1117*, 153.
41. Xu, Y.; Wang, H.; Zhao, J.; Yang, X.; Pei, M.; Zhang, G.; Zhang, Y.; Lin, L. *J. Photochem. Photobiol., A* **2019**, *383*, 112026.
42. Wang, N.-Y.; Xu, Y.; Zuo, W.-Q.; Xiao, K.-J.; Liu, L.; Zeng, X.-X.; You, X.-Y.; Zhang, L.-D.; Gao, C.; Liu, Z.-H.; Ye, T.-H.; Xia, Y.; Xiong, Y.; Song, X.-J.; Lei, Q.; Peng, C.-T.; Tang, H.; Yang, S.-Y.; Wei, Y.-Q.; Yu, L.-T. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2764.
43. Šačkus, A.; Bričkaitė, D.; Paliulis, O.; Slėk, F. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1032.
44. Samala, G.; Devi, P. B.; Saxena, S.; Meda, N.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1298.
45. Lu, X.; Tang, J.; Liu, Z.; Li, M.; Zhang, T.; Zhang, X.; Ding, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5916.
46. Roslan, I. I.; Ng, K.-H.; Chuah, G.-K.; Jaenicke, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2739.
47. Battula, S. R. K.; Rama Kishore Putta, V. P.; Subbareddy, G. V.; Chakravarthy, I. E.; Saravanan, V. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3742.
48. Mouradzadegun, A.; Ma'mani, L.; Mahdavi, M.; Rashid, Z.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; Dianat, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 83530.
49. Dianat, S.; Moghimi, S.; Mahdavi, M.; Nadri, H.; Moradi, A.; Firoozpour, L.; Emami, S.; Mouradzadegun, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*(sup3), 205.
50. Manvar, P.; Shaikh, F.; Kakadiya, R.; Mehariya, K.; Khunt, R.; Pandey, B.; Shah, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1293.
51. Shao, T.; Gong, Z.; Su, T.; Hao, W.; Che, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 817.
52. Kishore, K. G.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Conejo, A. S.; Basavanag, U. M. V.; Wrobel, K.; Gámez-Montaño, R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3556.
53. Della Volpe, S.; Nasti, R.; Queirolo, M.; Unver, M. Y.; Jumde, V. K.; Dömling, A.; Vasile, F.; Potenza, D.; Ambrosio, F. A.; Costa, G.; Alcaro, S.; Zucal, C.; Provenzani, A.; Di Giacomo, M.; Rossi, D.; Hirsch, A. K. H.; Collina, S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 615.
54. Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002.
55. Martinez-Ariza, G.; Nunez-Rios, J.; Lee, Y.-S.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1038.
56. Rassokhina, I. V.; Tikhonova, T. A.; Kobylskoy, S. G.; Babkin, I. Yu.; Shirinian, V. Z.; Gevorgyan, V.; Zavarzin, I. V.; Volkova, Y. A. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9682.
57. Li, X.; Wang, T.; Lu, Y.-J.; Ji, S.; Huo, Y.; Liu, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7143.
58. Serykh, V. Yu.; Levkovskaya, G. G.; Popov, A. V.; Potkin, V. I.; Petkevich, S. K.; Vashchenko, A. V.; Smirnov, V. I.; Rozentsveig, I. B. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1475. [Журн. орган. химии **2016**, 1483.]
59. Serykh, V. Y.; Kaliev, A. R.; Ushakov, I. A.; Borodina, T. N.; Smirnov, V. I.; Rozentsveig, I. B. *ARKIVOC* **2018**, (iii), 62.
60. Veltri, L.; Mancuso, R.; Altomare, A.; Gabriele, B. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2206.
61. Tian, X.; Song, L.; Rudolph, M.; Wang, Q.; Song, X.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1598.
62. Kumar, G. S.; Ragini, S. P.; Kumar, A. S.; Meshram, H. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 51576.
63. Shi, B.; Zhu, Z.; Zhu, Y.-S.; Zhou, D.; Wang, J.; Zhou, P.; Jing, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2978.
64. Abdelazeem, A. H.; El-Saadi, M. T.; Safi El-Din, A. G.; Omar, H. A.; El-Moghazy, S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 665.
65. Sokolov, V. B.; Aksinenko, A. Yu.; Sokolov, A. V.; Gabrelian, A.; Efimova, A. D.; Grigoriev, V. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2017**, *66*, 99. [Изв. АН, Сер. хим. **2017**, 99.]
66. Sokolov, V. B.; Aksinenko, A. Yu.; Dranyi, O. A.; Grigoriev, V. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 2253. [Изв. АН, Сер. хим. **2018**, 2253.]
67. Sokolov, V. B.; Aksinenko, A. Yu. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 364. [Журн. общ. химии **2019**, *89*, 324.]
68. Салієва, Л. М.; Сливка, Н. Ю.; Васькевич, Р. І.; Вовк, М. В. *Укр. хим. журн.* **2016**, *82*(5), 64.
69. Салієва, Л. М.; Васькевич, Р. І.; Сливка, Н. Ю.; Вовк, М. В. *Журн. орган. фарм. химии* **2018**, *16*(2), 31.
70. Салієва, Л. М.; Сливка, Н. Ю.; Васькевич, А. І.; Вовк, М. В. *Журн. орган. фарм. химии* **2016**, *14*(4), 58.
71. Schäfer, G.; Ahmetovic, M.; Abele, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6578.
72. Castanedo, G.; Liu, Y.; Crawford, J. J.; Braun, M.-G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8617.
73. Liu, C.-J.; Dutta, D.; Mitscher, L. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 113.
74. Prataprao Chavan, S.; Narsing Chavan, P. WO Patent 2015049700.
75. Peng, X.; Qin, F.; Xu, M.; Zhu, S.; Pan, Y.; Tang, H.; Meng, X.; Wang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8403.
76. Saloutina, L. V.; Zapevalov, A. Ya.; Kodess, M. I.; Ganebnykh, I. N.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *212*, 144.
77. Tong, W.; Li, W.-H.; He, Y.; Mo, Z.-Y.; Tang, H.-T.; Wang, H.-S.; Pan, Y.-M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2494.
78. Koudad, M.; El Hamouti, C.; Elaataoui, A.; Dadou, S.; Oussaid, A.; Abridgach, F.; Pilet, G.; Benchat, N.; Allali, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2020**, *17*, 297.
79. Serafini, M.; Torre, E.; Aprile, S.; Massarotti, A.; Fallarini, S.; Pirali, T. *Molecules* **2019**, *24*, 1874.
80. Boss, C.; Bur, D.; Cren, S.; Kimmerlin, T.; Lotz-Jenne, C.; Pothier, J.; Tidten-Luksch, N. WO Patent 2019034725.