СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ БЕНЗО[4,5]ІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛ-3-ОНУ

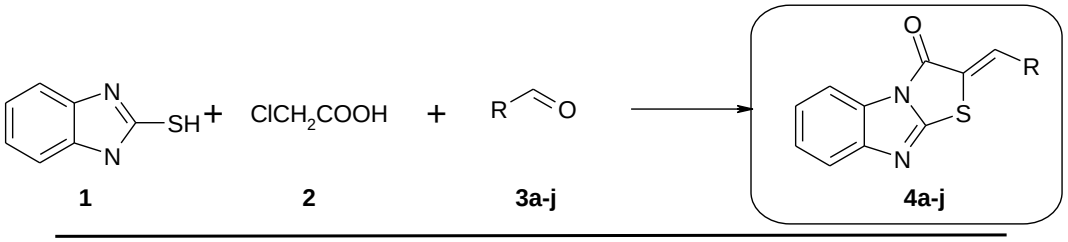
Мирко І.І.[1], Чабан Т.І.[1], Огурцов В.В.[1], Чабан І.Г.[1], Матійчук В.С.[2]

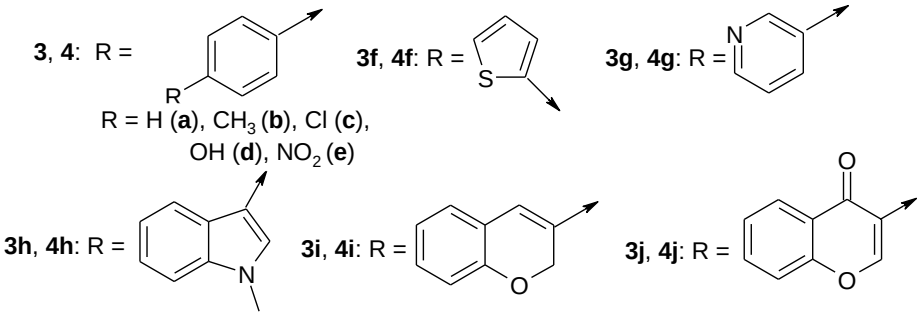
[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

[2]Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів, Україна

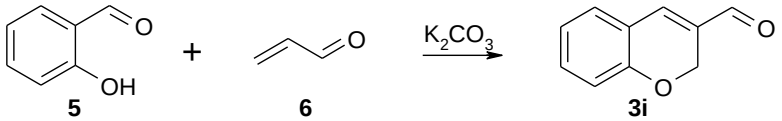
irynaoliinyk@gmail.com

Один із трендів сучасної органічної хімії полягає у використанні мультикомпонентних реакцій в органічному синтезі. Це зменшує кількість стадій та час в отриманні цільового продукту, а також збільшує значення економії атомів у загальному синтезі. Дана стратегія нами була використана в синтезі бензо[4,5]імідазо[2,1-b]тіазол-3-онів **4a-j**. Встановлено, що 2-меркаптобензімідазол **1** реагує з хлороцтовою кислотою **2** та альдегідами **3a-j** в середовищі киплячої крижаної оцтової кислоти у присутності амоній карбонату з утворенням трициклічних похідних 4-тіазолідону **4a-j** з виходами 60-81%. Як карбонільні сполуки досліджувались комерційно доступні ароматичні альдегіди **3a-e**, тіофен-2-карбальдегід **3f**, піридин-3-карбальдегід **3g**, *N*-метиліндол-3-карбальдегід **3h** і альдегіди хроменового ряду **3i** та **3j.**

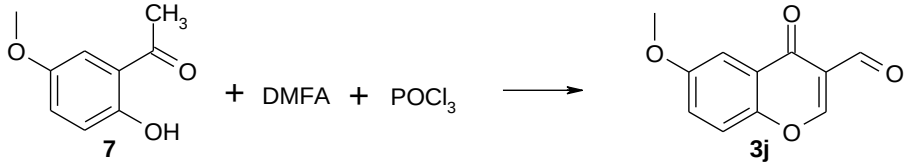




Необхідний 2*H*-хромен-3-карбальдегід **3i** синтезували взаємодією саліцилового альдегіду **5** з акролеїном **6** в умовах реакції Байліса-Хільмана.



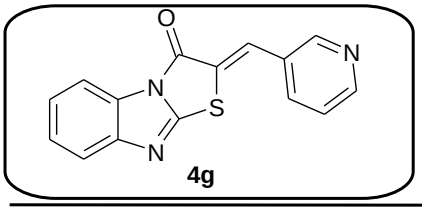
Для отримання 6-метокси-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегіду **3j** використано реакцію формілювання гідроксиацетофенону **7** реактивом Вільсмаєра-Хакка.



Отримані конденсовані похідні **4a-j** – високоплавкі сполуки яскраво червоного кольору, погано розчинні у більшості органічних розчинників за винятком високополярних ДМФА та ДМСО. Їхня будова доведена методом ^{1}H ЯМР спектроскопії. У спектрах наявні сигнали усіх протонів з хімічними зміщеннями, що відповідають структурі молекул. Зокрема, про *Z* розміщення замісників біля подвійного зв'язку свідчить хімічний зсув метиліденового протону, який становить 8.00- 8.33 м.ч.

Для отриманих бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-онів **4a-j** досліджено протипухлинну та протимікробну активність. Встановлено, що сполуки, які містять ариліденовий **4a-e** чи піридилметиліденовий **4g** замісники в положенні 2, проявляють помірну протипухлинну дію. В той же час біоізостерна заміна цих фрагментів на тіофеновий (сполука **4f**) призводить до різкого зростання активності. Для цієї сполуки спостерігався значний цитотоксичний ефект по відношенню HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) GP = -31.32%. Також висока чутливість до цієї сполуки спостерігалася у випадку ліній A498 (рак нирок) GP = 9.01%, NCI-H23 (недрібноклітинний рак легень) GP = 12.02% , NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) GP = 12.67%, OVCAR-4 (рак яєчників) GP = 13.42%, T-47D (рак молочної залози) GP = 14.81%, HCT-116 (епітеліальний рак кишківника) GP = 18.08%, OVCAR-3 (рак яєчників) GP = 18.55%, SK-MEL-5 (меланома) GP = 18.93%, U251 (рак ЦНС) GP = 21.94%. Відносно високу активність також відзначено для сполуки **4h**. При заміні арильного радикалу замісники хроменового ряду (сполуки **4i** та **4j**) спостерігалася практично повна втрата протипухлинної дії.

Дослідження протимікробної активності синтезованих сполук показало, що вони не проявляють протигрибкової дії. Також не спостерігалася антибактеріальна дія щодо грамнегативних бактерій. У той же час серед тестованих речовин ідентифіковано сполуку **4g**, яка виявила високу активність (GI = 84.0; 92.3%) відносно золотистого стафілококу *S. aureus* ATCC 43300. Також цей штам бактерій був чутливий до сполук **4e** та **4j**. Для сполуки **4g** здійснено поглиблене дослідження антистафілококової активності. Встановлено, що MIC для неї становить 4 мкг/мл, що значно переважає за цим параметром препарат порівняння цефтріаксон. Також для цієї сполуки досліджено цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок людини (Human embryonic kidney cells) та еритроцитів людини (Human red blood cells). Встановлено відсутність зазначених видів токсичних впливів.



4g

MIC = 4ug/ml
Hk CC_{50} = > 32ug/ml, Hm, HC_{10} = > 32ug/ml

Таким чином, ідентифіковано 2-піридин-3-ілметиленбензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-он як сполуку-хіт антибактеріальної активності, перспективну для подальшої оптимізації.