

УДК 547.781+547.869+547.79+615.31

Н.Ю. Сливка <sup>а</sup>, Л.М. Салієва <sup>а</sup>, М.Б. Літвінчук <sup>б</sup>, А.М. Грозав <sup>в</sup>, Н.Д. Яковичук <sup>в</sup>,  
М.В. Вовк <sup>б</sup>

## РЕГІОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ НОВИХ (ІМІДАЗО[2,1-*b*] [1,3]-ТІАЗИН-6-ІЛ)-1,2,3-ТРИАЗОЛО-5-КАРБОКСИЛАТІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ

<sup>а</sup> Волинський національний університет імені Лесі Українки, м. Луцьк, Україна

<sup>б</sup> Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ, Україна

<sup>в</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

У роботі наведено результати дослідження взаємодії азидо(бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів з ацетиленкарбоксилатами в некаталітичних умовах за Хьюзеном. Встановлено, що [3+2]-циклоконденсація вказаних реагентів відбувається регіоселективно при нагріванні та без використання каталізатора з утворенням продуктів 1,4-приєднання – алкіл 1-((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів 4а–г, будова яких строго доведена методами ЯМР <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) спектроскопії та хроматомас-спектрометрії. Всі нові отримані сполуки були досліджені в експериментах *in vitro* на антибактеріальну та протигрибкову активності. За результатами проведеного біоскринінгу метил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4b, етил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4с, метил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4е, трет.-бутил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4г проявили бактерицидну дію при концентрації 31.25 мкг/мл відносно бактерії *Proteus mirabilis*.

**Ключові слова:** бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл метансульфонати, азидо(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазини, алкіл 1-((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилати, оцінка антибактеріальної активності, протигрибкова активність.

DOI: 10.32434/0321-4095-2023-150-5-114-122

### Вступ

Аналіз сучасних інформаційних джерел аргументовано та доказово підтверджує перспективність пошуку нових біологічно активних сполук серед гібридних гетероциклічних структур, які поєднують в собі два або більше фармакологічно «привабливих» фрагменти. Такі молекулярні платформи із різними біологічними функціями зазвичай здатні долати перехресну резистентність, розширювати фармакологічний профіль, знижувати токсичність та підвищувати ефективність порівняно з вихідними компонентами [1].

Похідні 1,2,3-триазолу впродовж тривало-

го часу залишаються у центрі уваги дослідників завдяки низці унікальних властивостей: високій здатності до хімічних перетворень, наявності різних видів біологічної дії та, безумовно, незначній токсичності і є одними з найперспективніших базових скафолдів для подальшого створення на їх основі гібридних структур. Слід зазначити, що функціоналізовані 1,2,3-триазоли відзначаються широким діапазоном терапевтичних властивостей: антибактеріальною [2], протираковою [3] протималарійною [4], протитуберкульозною [5] та противірусною [6]. Окрім цього, сполуки ряду 1,2,3-триазолу можуть діяти на такі ферменти ВІЛ-1 як зворотна тран-

© Н.Ю. Сливка, Л.М. Салієва, М.Б. Літвінчук, А.М. Грозав, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк, 2023



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

N.Yu. Sliyva, L.M. Saliyeva, M.B. Litvinchuk, A.M. Grozav, N.D. Yakovychuk, M.V. Vovk

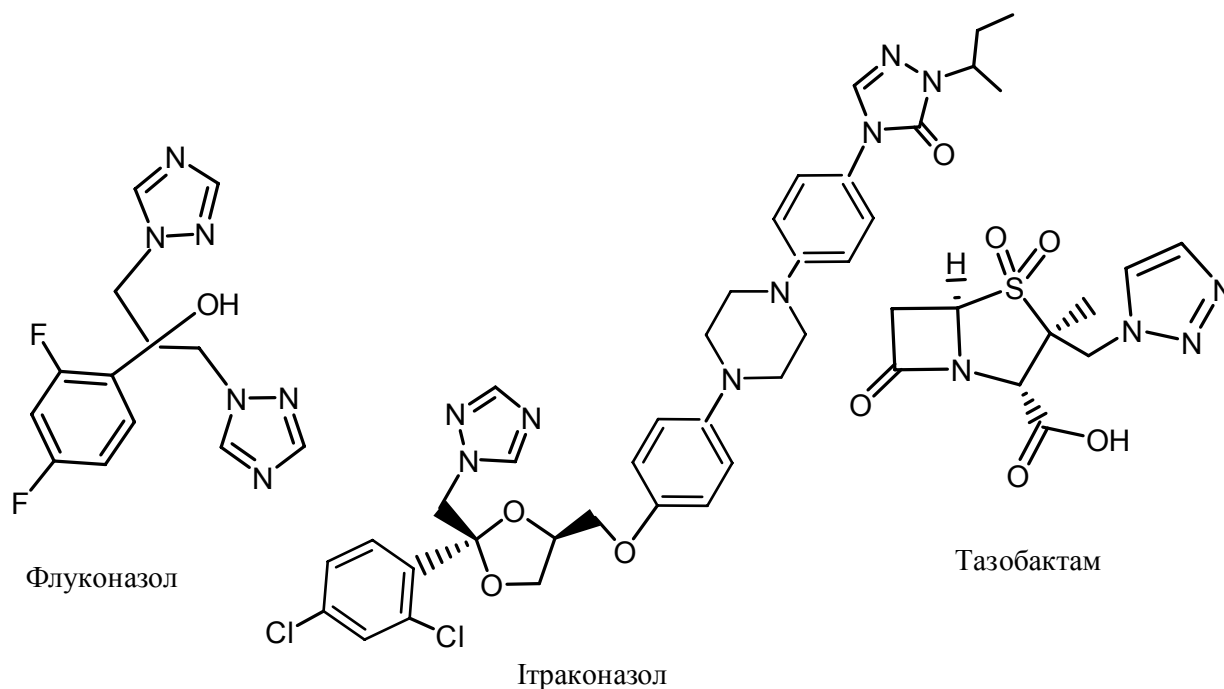


Схема 1. Лікарські препарати, що містять триазольний цикл

скриптаза (PT), інтеграза та протеаза через різні нековалентні взаємодії, демонструючи потенційну активність проти штамів, навіть резистентних до лікарських препаратів [6]. 1,2,3-Триазоли та їх 1,2,4-аналоги завдяки своїм фармакологічним властивостям є важливими гетероциклічними системами для створення нових сучасних протимікробних лікарських препаратів, серед яких Флуконазол, Ітраконазол, Тазобактам та ін. (Схема 1).

Узагальнення літературних джерел вказує на перспективність використання в ролі об'єктів дослідження саме 1,2,3-триазольних структур, які інкорпоровані в імідазотіазинові цикли. Очікувалось, що такого роду хімічне поєднання може позитивно впливати на наявність різноманітної біологічної дії нових гібридних сполук. Вагомою підставою для такого припущення був той факт, що похідні імідазо[2,1-*b*]тіазину зарекомендували себе як інгібітори мікобактерій з групи *Mycobacterium tuberculosis complex* (MIC 16  $\mu\text{g/mL}$ ) [7], а також як ефективні агенти для лікування хвороби Шагаса [8]. Саме тому видавалось обґрунтованим здійснити синтез і провести оцінювання протимікробної активності низки нових гібридних молекул, які б містили у своїй структурі фармакофорні імідазо[2,1-*b*]тіазиновий та 1,2,3-триазольний цикли.

#### Методика експерименту

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 МГц) в імпульсному Фур'є

режимі у розчинах  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4,6 $\times$ 15 мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і не відкоректовані.

*Синтез (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл метансульфонатів 2a–c*

До розчину 6,4 ммоль (бензо)[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину 1a–c у 20 мл сухого піридину додавали 0,12 мл (6,7 ммоль) метансульфохлориду і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. Одержану суспензію виливали на лід, утворений осад відфільтрували та висушували у сушильній шафі.

*6,7-Дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл метансульфонат 2a*

Вихід 51%,  $T_{\text{топл.}}$  136–138 $^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,44–3,49 м (1H,  $\text{SCH}_2$ ), 3,62–3,66 м (1H,  $\text{SCH}_2$ ), 4,30–4,40 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,50–5,54 м (1H, CH), 7,03 с (1H,  $\text{CH}_{\text{імідазол}}$ ), 7,30 с (1H,  $\text{CH}_{\text{імідазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 29,9 ( $\text{C}^7$ ), 38,4 ( $\text{CH}_3$ ),

49,3 (C<sup>5</sup>), 70,2 (C<sup>6</sup>), 122,8 (C<sup>3</sup>), 126,8 (C<sup>2</sup>), 136,1 (C<sup>8a</sup>). Мас-спектр, *m/z*: 235 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 36,06; H 4,23; N 11,84. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вирахувано, %: C 35,88; H 4,30; N 11,96.

*2,3-Дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл метансульфонат 2b*

Вихід 86%, T<sub>топл.</sub> 165–167°C. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 3,30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,46–3,51 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,61–3,64 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,85–3,89 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 4,11–4,15 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 5,47–5,50 м (1H, CH), 7,11–7,15 м (1H, Ar), 7,18–7,21 м (2H, Ar), 7,33–7,39 м (4H, Ar), 7,47–7,54 м (3H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 29,4 (C<sup>7</sup>), 38,3 (CH<sub>3</sub>), 48,1 (C<sup>5</sup>), 70,4 (C<sup>6</sup>), 126,5, 126,9, 128,6, 129,4, 129,7 (C, Ar), 129,8 (C<sup>2</sup>), 130,0, 131,1, 134,4 (C, Ar), 136,6 (C<sup>3</sup>), 136,8 (C<sup>8a</sup>). Мас-спектр, *m/z*: 387 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 59,29; H 4,63; N 7,13. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вирахувано, %: C 59,05; H 4,69; N 7,25.

*3,4-Дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-3-іл метансульфонат 2c*

Вихід 84%, T<sub>топл.</sub> 165–167°C. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 3,36 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3,54–3,58 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,73–3,77 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 4,42–4,46 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 4,54–4,58 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 5,65–5,69 м (1H, CH), 7,18–7,20 м (2H, Ar), 7,47–7,50 м (2H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 29,7 (C<sup>2</sup>), 38,4 (CH<sub>3</sub>), 47,2 (C<sup>4</sup>), 69,9 (C<sup>3</sup>), 109,4 (C<sup>9</sup>), 117,6 (C<sup>6</sup>), 121,8 (C<sup>7</sup>), 122,7 (C<sup>8</sup>), 136,0 (C<sup>5a</sup>), 142,6 (C<sup>9a</sup>), 145,9 (C<sup>10a</sup>). Мас-спектр, *m/z*: 285 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 46,68; H 4,19; N 9,98. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вирахувано, %: C 46,46; H 4,25; N 9,85.

*Синтез азидоімідазо[2,1-b][1,3]тіазинів 3a–c*

До розчину 1,7 ммоль мезилату 2a–с у 10 мл сухого ДМФА додавали 0,28 г (4,25 ммоль) натрію азиду та нагрівали при 100°C протягом 10 год. Розчинник випарювали при пониженому тиску, залишок обробляли водою та екстрагували CHCl<sub>3</sub>. Органічний шар сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, випарювали, залишок розділяли методом колонкової хроматографії (елюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 50:1).

*6-Азидо-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин 3a*

Вихід 32%, коричнева олієподібна речовина. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 3,18–3,25 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,27–3,33 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,89–3,96 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 4,15–4,21 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 4,28–4,35 м (1H, CH), 6,85 с (1H, CH<sub>імідазол.</sub>), 6,98 с (1H, CH<sub>імідазол.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C спектр, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 29,4 (C<sup>7</sup>), 48,0 (C<sup>5</sup>), 53,4 (C<sup>6</sup>), 120,1 (C<sup>2</sup>), 128,7 (C<sup>3</sup>), 135,5 (C<sup>8a</sup>). Мас-спектр, *m/z*: 182 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 39,99; H 3,81; N 38,79.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: C 39,77; H 3,89; N 38,65.

*6-Азидо-2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин 3b*

Вихід 55%, T<sub>топл.</sub> 140–141°C. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 3,21 дд (1H, <sup>2</sup>J=13,0, <sup>3</sup>J=7,8, SCH<sub>2</sub>), 3,29–3,33 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,67 дд (1H, <sup>2</sup>J=13,4, <sup>3</sup>J=7,0, NCH<sub>2</sub>), 3,84 дд (1H, <sup>2</sup>J=13,2, <sup>3</sup>J=4,0, NCH<sub>2</sub>), 4,24–4,29 м (1H, CH), 7,12–7,21 м (3H, Ar), 7,30–7,32 м (2H, Ar), 7,45–7,47 м (5H, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C спектр, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 29,3 (C<sup>7</sup>), 47,8 (C<sup>5</sup>), 53,9 (C<sup>6</sup>), 126,6, 126,7, 128,1, 129,0, 129,2, 129,5, 129,7, 130,8 (C<sub>аром.</sub>), 133,8 (C<sup>2</sup>), 136,2 (C<sup>3</sup>), 138,0 (C<sup>8a</sup>). Мас-спектр, *m/z*: 334 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 64,61; H 4,57; N 20,95. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: C 64,84; H 4,53; N 21,01.

*3-Азидо-3,4-дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин 3c*

Вихід 46%, T<sub>топл.</sub> 139–140°C. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 3,21 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,8, <sup>3</sup>J=8,0, SCH<sub>2</sub>), 3,27–3,31 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,90 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,6, <sup>3</sup>J=7,4, NCH<sub>2</sub>), 4,14 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,4, <sup>3</sup>J=4,4, NCH<sub>2</sub>), 4,32–4,38 м (1H, CH), 7,08 д (1H, <sup>3</sup>J=8,0, Ar), 7,16 т (1H, <sup>3</sup>J=8,0 Ar), 7,22 т (1H, <sup>3</sup>J=7,6, Ar), 7,59 д (1H, <sup>3</sup>J=7,6, Ar). ЯМР <sup>13</sup>C спектр, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.: 29,3 (C<sup>2</sup>), 46,1 (C<sup>4</sup>), 53,4 (C<sup>3</sup>), 107,9 (C<sup>6</sup>), 118,2 (C<sup>9</sup>), 122,0 (C<sup>7</sup>), 122,8 (C<sup>8</sup>), 135,4 (C<sup>5a</sup>), 143,0 (C<sup>9a</sup>), 145,1 (C<sup>10a</sup>). Мас-спектр, *m/z*: 232 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 52,15; H 3,96; N 30,15. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S. Вирахувано, %: C 51,93; H 3,92; N 30,28.

*Синтез імідазо[2,1-b][1,3]тіазиніл-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксілатів 4a–g*

До розчину 1,3 ммоль азиду 3a–с у 10 мл бензену додавали 1,43 ммоль відповідного естеру ацетиленкарбонової кислоти та кип'ятили протягом 12 год. Утворений осад відфільтровували та висушували у сушильній шафі.

*трет.-Бутил 1-(6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксілат 4a*

Вихід 49%, T<sub>топл.</sub> 147–149°C. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 1,53 с (9H, 3CH<sub>3</sub>), 3,77–3,88 м (2H, SCH<sub>2</sub>), 4,59 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,0, <sup>3</sup>J=4,0, NCH<sub>2</sub>), 4,82 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,0, <sup>3</sup>J=4,0, NCH<sub>2</sub>), 5,51–5,58 м (1H, CH), 6,89 с (1H, CH<sub>імідазол.</sub>), 7,25 с (1H, CH<sub>імідазол.</sub>), 8,71 с (1H, CH<sub>триазол.</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.: 27,8 (3CH<sub>3</sub>), 29,2 (C<sup>7</sup>), 46,9 (C<sup>5</sup>), 52,7 (C<sup>6</sup>), 81,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121,4 (C<sup>3</sup>), 128,0 (C<sup>2</sup>), 128,2 (C<sub>триазол.</sub>), 134,7 (C<sup>8a</sup>), 140,0 (C<sub>триазол.</sub>), 159,4 (C=O). Мас-спектр, *m/z*: 308 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 51,03; H 5,52; N 23,89. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, %: C 50,80; H 5,57; N 22,78.

*Метил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-іміда-*

зо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбоксилат 4*b*

Вихід 68%,  $T_{\text{топл.}}$  210–212°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,81 с (3*H*,  $\text{CH}_3$ ), 3,83–3,94 м (2*H*,  $\text{SCH}_2$ ), 4,29 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4,48–4,53 м (1*H*,  $\text{NCH}_2$ ), 5,52–5,60 м (1*H*,  $\text{CH}$ ), 7,10–7,14 м (1*H*, *Ar*), 7,17–7,21 м (2*H*, *Ar*), 7,32–7,34 м (2*H*, *Ar*), 7,39–7,41 м (2*H*, *Ar*), 7,47–7,55 м (3*H*, *Ar*), 8,93 с (1*H*,  $\text{CH}_{\text{тріазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 28,6 ( $\text{C}^7$ ), 45,8 ( $\text{C}^5$ ), 51,9 ( $\text{CH}_3$ ), 52,9 ( $\text{C}^6$ ), 125,9, 126,4, 128,1, 128,3 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128,9 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 129,0, 129,2 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129,7 ( $\text{C}^2$ ), 130,6, 134,0 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135,7 ( $\text{C}^3$ ), 136,4 ( $\text{C}^{8a}$ ), 138,7 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 160,6 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 63,50; Н 4,64; N 16,66.  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 63,29; Н 4,59; N 16,78.

Етил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбоксилат 4*c*

Вихід 66%,  $T_{\text{топл.}}$  227–229°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1,30 т (3*H*,  $^3J=8,0$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3,80–3,84 м (2*H*,  $\text{SCH}_2$ ), 4,29 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 4,26–4,34 м (3*H*,  $\text{CH}_2+\text{NCH}_2$ ), 4,46–4,51 м (1*H*,  $\text{NCH}_2$ ), 5,53–5,58 м (1*H*,  $\text{CH}$ ), 7,10–7,14 м (1*H*, *Ar*), 7,17–7,20 м (2*H*, *Ar*), 7,33–7,40 м (4*H*, *Ar*), 7,47–7,54 м (3*H*, *Ar*), 8,85 с (1*H*,  $\text{CH}_{\text{тріазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14,1 ( $\text{CH}_3$ ), 28,5 ( $\text{C}^7$ ), 45,8 ( $\text{C}^5$ ), 52,8 ( $\text{C}^6$ ), 60,6 ( $\text{CH}_2$ ), 125,9, 126,3, 128,3, 128,7 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 128,9 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 129,1, 129,4 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129,6 ( $\text{C}^2$ ), 130,6, 134,0 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135,6 ( $\text{C}^3$ ), 136,4 ( $\text{C}^{8a}$ ), 138,9 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 160,0 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 63,81; Н 4,88; N 16,08.  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 64,02; Н 4,91; N 16,23.

трет.-Бутил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбоксилат 4*d*

Вихід 71%,  $T_{\text{топл.}}$  222–224°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1,52 с (9*H*,  $3\text{CH}_3$ ), 3,79–3,82 м (2*H*,  $\text{SCH}_2$ ), 3,93 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 4,27 дд (3*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4,49 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5,49–5,55 м (1*H*,  $\text{CH}$ ), 7,10–7,14 м (1*H*, *Ar*), 7,17–7,21 м (2*H*, *Ar*), 7,32–7,41 м (4*H*, *Ar*), 7,47–7,55 м (3*H*, *Ar*), 8,77 с (1*H*,  $\text{CH}_{\text{тріазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 27,8 ( $\text{CH}_3$ ), 28,6 ( $\text{C}^7$ ), 45,8 ( $\text{C}^5$ ), 52,7 ( $\text{C}^6$ ), 81,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 125,9, 126,4, 128,5, 128,7 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129,0 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 129,2, 129,4 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 129,7 ( $\text{C}^2$ ), 130,6, 134,0 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135,7 ( $\text{C}^3$ ), 136,4 ( $\text{C}^{8a}$ ), 140,0 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 159,4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 65,58; Н 5,43; N 15,10.  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 65,34; Н 5,48;

N 15,24.

Метил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбоксилат 4*e*

Вихід 62%,  $T_{\text{топл.}}$  205–207°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 3,84 с (3*H*,  $\text{CH}_3$ ), 3,92–4,02 м (2*H*,  $\text{SCH}_2$ ), 4,79 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5,01 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5,74–5,76 м (1*H*,  $\text{CH}$ ), 7,19–7,22 м (2*H*, *Ar*), 7,47–7,54 м (2*H*, *Ar*), 8,98 с (1*H*,  $\text{CH}_{\text{тріазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 28,9 ( $\text{C}^2$ ), 45,0 ( $\text{C}^4$ ), 51,9 ( $\text{CH}_3$ ), 52,4 ( $\text{C}^3$ ), 109,1 ( $\text{C}^9$ ), 117,3 ( $\text{C}^6$ ), 121,3 ( $\text{C}^7$ ), 122,2 ( $\text{C}^8$ ), 128,8 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 135,5 ( $\text{C}^{5a}$ ), 138,8 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 142,6 ( $\text{C}^{9a}$ ), 145,0 ( $\text{C}^{10a}$ ), 160,5 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 316  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 53,59; Н 4,12; N 22,09.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 53,32; Н 4,16; N 22,21.

Етил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбоксилат 4*f*

Вихід 64%,  $T_{\text{топл.}}$  221–223°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1,29 т (3*H*,  $^3J=8,0$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3,91–4,03 м (2*H*,  $\text{SCH}_2$ ), 4,32 кв (2*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4,79 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5,00 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5,72–5,79 м (1*H*,  $\text{CH}$ ), 7,19–7,21 м (2*H*, *Ar*), 7,47–7,54 м (2*H*, *Ar*), 8,97 с (1*H*,  $\text{CH}_{\text{тріазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 14,2 ( $\text{CH}_3$ ), 28,9 ( $\text{C}^2$ ), 45,0 ( $\text{C}^4$ ), 52,4 ( $\text{C}^3$ ), 60,7 ( $\text{CH}_2$ ), 109,1 ( $\text{C}^9$ ), 117,3 ( $\text{C}^6$ ), 121,3 ( $\text{C}^7$ ), 122,2 ( $\text{C}^8$ ), 128,8 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 135,5 ( $\text{C}^{5a}$ ), 139,0 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 142,6 ( $\text{C}^{9a}$ ), 145,0 ( $\text{C}^{10a}$ ), 160,1 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 330  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 54,93; Н 4,55; N 21,38.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 54,70; Н 4,59; N 21,26.

трет.-Бутил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбоксилат 4*g*

Вихід 70%,  $T_{\text{топл.}}$  217–219°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1,53 с (9*H*,  $3\text{CH}_3$ ), 3,88–3,92 м (1*H*,  $\text{SCH}_2$ ), 3,99 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=8,0$ ,  $\text{SCH}_2$ ), 4,78 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 4,97 дд (1*H*,  $^2J=12,0$ ,  $^3J=4,0$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 5,69–5,76 м (1*H*,  $\text{CH}$ ), 7,18–7,21 м (2*H*, *Ar*), 7,47–7,53 м (2*H*, *Ar*), 8,85 с (1*H*,  $\text{CH}_{\text{тріазол}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 27,8 ( $3\text{CH}_3$ ), 28,9 ( $\text{C}^2$ ), 45,1 ( $\text{C}^4$ ), 52,4 ( $\text{C}^3$ ), 81,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 109,1 ( $\text{C}^9$ ), 117,3 ( $\text{C}^6$ ), 121,3 ( $\text{C}^7$ ), 122,2 ( $\text{C}^8$ ), 128,4 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 135,5 ( $\text{C}^{5a}$ ), 140,1 ( $\text{C}_{\text{тріазол}}$ ), 142,6 ( $\text{C}^{9a}$ ), 145,0 ( $\text{C}^{10a}$ ), 159,4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 57,31; Н 5,34; N 19,47.  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 57,12; Н 5,36; N 19,59.

Синтез імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл-1*H*-1,2,3-тріазол-5-карбонових кислот 5*a*,*b*

До суспензії 1,27 ммоль відповідного кар-

боксилату 4b,e у 10 мл води додавали 0,10 г (2,54 ммоль) натрій гідроксиду та нагрівали при 90°C (30 хв у випадку сполуки 5a, 5 хв у випадку сполуки 5b). Охолоджений розчин підкислювали розчином хлоридної кислоти до рН ≈ 2, утворений осад відфільтровували та висушували у сушильній шафі.

*1-(2,3-Дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота 5a*

Вихід 51%,  $T_{\text{топл.}}$  197–199°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц): 3,80–3,84 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3,89–3,94 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 4,27–4,31 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 4,48–4,53 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 5,52–5,55 м (1H, CH), 7,11–7,21 м (3H, Ar), 7,32–7,41 м (4H, Ar), 7,49–7,55 м (3H, Ar), 8,83 с (1H, CH<sub>триазол.</sub>), 13,26 с (1H, COOH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 28,6 (C<sup>7</sup>), 45,8 (C<sup>5</sup>), 52,6 (C<sup>6</sup>), 125,9, 126,4, 128,1 (C, Ar), 128,6 (C<sub>триазол.</sub>), 129,0, 129,2 (C, Ar), 129,4 (C<sup>2</sup>), 129,5, 130,6 (C, Ar), 133,7 (C<sub>триазол.</sub>), 135,8 (C<sup>3</sup>), 136,1 (C, Ar), 139,8 (C<sup>8a</sup>), 161,5 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 404 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 62,85; H 4,21; N 17,50. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, %: C 62,52; H 4,25; N 17,36.

*1-(3,4-Дигідро-2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонова кислота 5b*

Вихід 54%,  $T_{\text{топл.}}$  224–226°C. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ, J, Гц): 4,01–4,11 м (3H, SCH<sub>2</sub>+COOH), 4,90 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,0, <sup>3</sup>J=4,0, NCH<sub>2</sub>), 5,13 дд (1H, <sup>2</sup>J=12,0, <sup>3</sup>J=4,0, NCH<sub>2</sub>), 5,86–5,90 м (1H, CH), 7,39–7,42 м (2H, Ar), 7,62–7,65 м (1H, Ar), 7,72–7,76 м (1H, Ar), 8,91 с (1H, CH<sub>триазол.</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 29,4 (C<sup>2</sup>), 45,1 (C<sup>4</sup>), 50,6 (C<sup>3</sup>), 111,1 (C<sup>9</sup>), 113,8 (C<sup>6</sup>), 124,2 (C<sup>7</sup>), 125,3 (C<sup>8</sup>), 128,9 (C<sub>триазол.</sub>), 132,5 (C<sup>5a</sup>), 133,9 (C<sub>триазол.</sub>), 139,9 (C<sup>9a</sup>), 147,5 (C<sup>10a</sup>), 161,3 (C=O). Мас-спектр,  $m/z$ : 302 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: C 51,68; H 3,65; N 23,40. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вирахувано, %: C 51,82; H 3,68; N 23,24.

#### Визначення антимікробної активності

Дослідження антимікробної дії синтезованих речовин 4a–g здійснено *in vitro* методом мікро-розведення бульйону у відповідності до рекомендацій EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing) [9]. Для дослідження використовували музейні штами бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* 410 (BSMU)) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K9) кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету та ДУ «Інститут

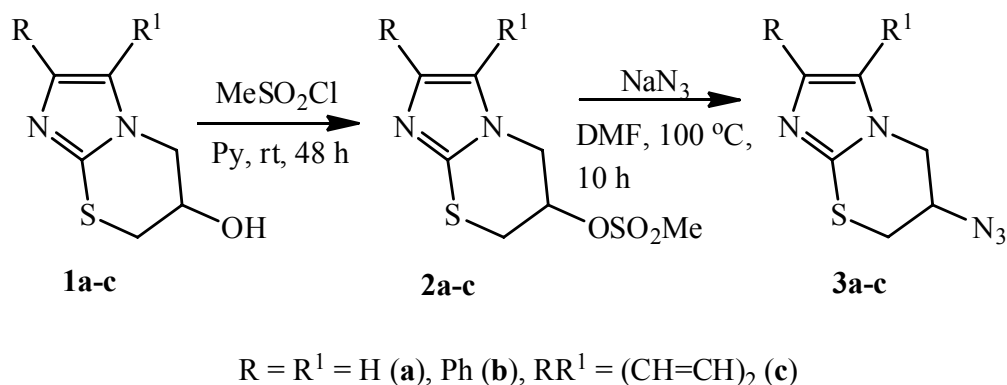
мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України». Визначали мінімальну інгібуючу концентрацію речовини, яка пригнічує видимий ріст досліджуваного мікроорганізму в бульйонній культурі з використанням багатолункових мікропланшетів. Основний розчин в концентрації 1000 мкг/мл готували розчиненням речовин або контрольних лікарських засобів в диметилсульфоксиді (ДМСО). Для дослідження використовували розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл (у випадку контрольних лікарських засобів від 500 мкг/мл до 0,48 мкг/мл) Досліди проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою. Також проводили контроль середовища на стерильність, контроль росту культури в середовищі без сполуки, контроль росту культури в середовищі з розчинником ДМСО та контроль росту в присутності Декасану (таблиця). Під час контролю чистого бульйону, розчин залишався прозорим, що підтверджувало його стерильність. У контролях зростання тест-штамів в середовищі розчинника спостерігали наявність зростання мікроорганізмів.

#### Результати та їх обговорення

З урахуванням тієї важливої ролі, яку відіграють триазольні цикли в структурі фармакологічно активних сполук [10], поставлена перед нами задача передбачала використання реакції азидо-алкінового 1,3-диполярного циклопрієднання для синтезу похідних (бензо)імідазо[2,1-b][1,3]тіазиніл-1,2,3-триазолу. Запропонований підхід до конструювання таких систем ґрунтувався на використанні в ролі ключових субстратів азидів (бензо)імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів 3a–c, які були одержані постадійним перетворенням (бензо)[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів 1a–c [11] під дією метансульфохлориду в піридині до бензо[4,5]імідазо [2,1-b][1,3]тіазиніл метансульфонатів 2a–c та взаємодією останніх з натрію азидом при нагріванні до 100°C упродовж 10 год. Цільові азиди 3a–c були виділені та очищені методом колонкової хроматографії на силікагелі (елюент СНCl<sub>3</sub>–MeOH, 50:1).

Встановлено, що азидоімідазо[2,1-b][1,3]тіазини 3a,b та їх бензоаналог 3c регіоселективно реагують в умовах реакції Хьюзена із ацетиленкарбоксилатами із утворенням алкіл 1-[(бензо)імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл]-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів 4a–g із виходами 49–71%.

Відомо, що у класичному варіанті реакція Хьюзена відбувається за механізмом 1,3-диполярного приєднання і приводить до утворення суміші ізомерних 1,4- і 1,5-дизамішених 1,2,3-

Схема 2. Синтез (бенз)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл метансульфонатів 2а-с та азидоімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 3а-с

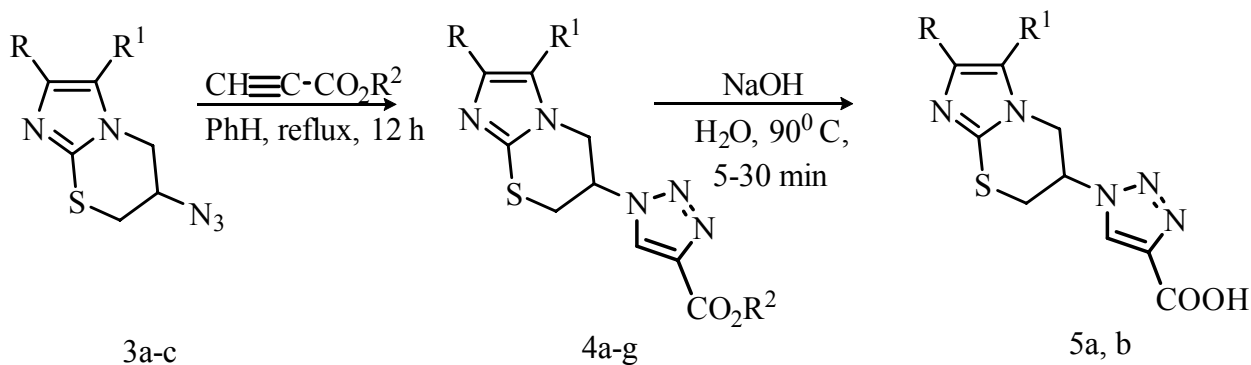
триазолів [12]. У випадку Cu-каталізованого варіанту (CuAAC) процес перебігає регіоселективно і приводить до 1,4-дизиміщених 1,2,3-триазолів [13]. Натомість, результатом реакцій циклоприєднання, які каталізуються комплексами рутенію (RuAAC) є селективне утворення 1,5-дизаміщених триазолів [14]. У виконаних нами експериментах взаємодією азидів 3а-с із ацетиленкарбоксилатами при нагріванні в бензені при 80°C впродовж 12 год у відсутності каталізаторів вдалося виділити продукти 1,4-циклоприєднання - відповідні 1,2,3-триазоли 4а-г. Доказовим для їх структури є наявність у спектрі ЯМР  $^1H$  триазолу 4а синглету протона  $H^5$  в діапазоні 8,71 м.ч., а для дифенілзаміщеного та бензоанельованого аналогів 4b-г - синглетів вказаного протона в діапазоні 8,77-8,98 м.ч., що надійно підтверджує утворення продуктів 1,4-приєднання [15].

В подальшому лужним гідролізом алкіл 1-

[(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів 4b,e одержували відповідні (бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазиніл-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбонові кислоти 5a,b із виходами 51-54%. Їх будову підтверджено результатами вимірів ЯМР  $^1H$  ( $^{13}C$ ) та хроматомас-спектрів, які наведені в експериментальній частині.

#### Дослідження антимікробної активності

Результати скринінгу протибактеріальної та протигрибкової активності відносно ряду музейних штамів грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus mirabilis* 410 (BSMU)), грамполітивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 10702) бактерій та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K9) засвідчили наявність протимікробної дії даного типу сполук. Мінімальна концентрація розчинів досліджуваних



4a  $R = R^1 = H$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$ ; b  $R = R^1 = Ph$ ,  $R^2 = Me$ ; c  $R = R^1 = Ph$ ,  $R^2 = Et$ ;  
 d  $R = R^1 = Ph$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$ ; e  $RR^1 = (CH=CH)_2$ ,  $R^2 = Me$ ; f  $RR^1 = (CH=CH)_2$ ,  $R^2 = Et$ ;  
 g  $RR^1 = (CH=CH)_2$ ,  $R^2 = t\text{-Bu}$ ; 5a  $R = R^1 = Ph$ ; 5b  $RR^1 = (CH=CH)_2$

Схема 3. Синтез алкіл 1-((бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів 4а-г та відповідних 1,2,3-триазол-5-карбонових кислот 5a,b

## Антимікробна активність сполук 4a–g

Сполука	Грамположитивні бактерії						Грамнегативні бактерії						Гриби			
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>B. cereus</i> ATCC 10702		<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27833		<i>P. mirabilis</i> 410 (BSMU)		<i>C. albicans</i> ATCC 885/653		<i>A. niger</i> K9			
	МБсК	МФцК	МБдК	МФсК	МБсК	МФцК	МБсК	МФцК	МБсК	МФцК	МБсК	МФцК	МБсК	МФцК		
4a	125	62,5	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125		
4b	125	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	62,5	31,25	31,25	62,5	125	62,5	125		
4c	125	62,5	125	125	62,5	62,5	125	125	31,25	31,25	62,5	125	62,5	125		
4d	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125		
4e	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	125	125	31,25	31,25	62,5	125	62,5	125		
4f	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5	125	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125		
4g	125	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	125	31,25	31,25	62,5	125	62,5	125		
5a	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125		
5b	62,5	125	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125		
ДМСО*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
К**	0,48	0,97	0,97	1,95	1,95	3,9	31,25	31,25	15,625	31,25	3,9	7,81	7,81	7,81		

Примітки: \* – спостерігається ріст мікроорганізмів; \*\* – Декасан (розчин декаметоксину 0,2 мг/мл) виробництва «Юрія-Фарм».

сполук (МБсК), яка зупиняє видимий ріст бактерій *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ATCC та грибів *Candida albicans* і *Aspergillus niger*, становить 62,5 мкг/мл (таблиця). МБсК для штаму бактерії *Staphylococcus aureus* знаходиться в діапазоні 62,5–125 мкг/мл. Найкращі результати зафіксовані при тестуванні сполук 4a–g відносно бактерії *Proteus mirabilis*, яка серед всіх бактерій роду *Proteus* характеризується найбільшою стійкістю до антимікробних засобів та найчастіше є причиною інфекцій людини. Мінімальна бактеріостатична концентрація становить 31,25 мкг/мл для всієї серії досліджуваних сполук, а для сполук 4b, 4c, 4e, 4g дана концентрація тестованих сполук має і бактерицидну дію.

### Висновки

Таким чином, взаємодією азидо(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів 3a–c із ацетиленкарбоксилатами в умовах реакції Хьюзена без використання каталізатора вдалося селективно одержати серію продуктів 1,4-циклоприєднання – алкіл 1-[(бензо)імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл]-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів 4a–g, які були досліджені на антибактеріальну та протигрибкову активності. За результатами проведеного біоскринінгу встановлено, що метил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4b, етил 1-(2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5*H*-імідазо [2,1-*b*][1,3]тіазин-6-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4c, метил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4e, трет.-бутил 1-(3,4-дигідро-2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3-іл)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилат 4g в концентрації 31,25 мкг/мл виявились найкращими при тестуванні відносно бактерії *Proteus mirabilis*, яка серед всіх бактерій роду *Proteus* характеризується найбільшою стійкістю до антимікробних засобів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Shaveta, Mishra S., Singh P.* Hybrid molecules: the privileged scaffolds for various pharmaceuticals // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol.124. – P.500-536.
2. *Zhang B.* Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrid // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol.168. – P.357-372.
3. *Lal K., Yadav P.* Recent advancements in 1,4-disubstituted 1H-1,2,3-triazoles as potential anticancer agents // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2018. – Vol.18. – No. 1. – P.21-37.
4. *Hybrid molecules with potential in vitro antiplasmodial and in vivo antimalarial activity against drug-resistant Plasmodium falciparum* / Feng L.S., Xu Z., Chang L., Li C., Yan X.F., Gao C., Ding C., Zhao F., Shi F., Wu X. // *Med. Res. Rev.* – 2020. – Vol.40. – No. 3. – P.931-971.
5. *Triazole: a promising antitubercular agent* / Keri R.S., Patil S.A., Budagumpi S., Nagaraja B.M. // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2015. – Vol.86. – No. 4. – P.410-423.
6. *Discovery of novel anti-HIV agents via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) click chemistry-based approach* / Gao P., Sun L., Zhou J., Zhan X., Li P., Lin X. // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2016. – Vol.11. – P.857-871.
7. *Structure–activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 2. Determinants of aerobic activity and quantitative structure–activity relationships* / Kim P., Kang S., Boshoff H.I., Jiricek J., Collins M., Singh R., Manjunatha U.H., Niyomrattanakit P., Patel S., Zhang L., Goodwin M., Dick T., Keller T.H., Dowd C.S., Barry C.E. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol.52. – P.1329-1344.
8. *Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy* / Thompson A.M., O'Connor P.D., Marshall A.J., Francisco A.F., Kelly J.M., Riley J., Read K.D., Perez C.J., Cornwall S., Thompson R.C.A., Keenan M., White K.L., Charman S.A., Zulfiqar B., Sykes M.L., Avery V.M., Chatelain E., Denny W.A. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol.207. – Art. No. 112849.
9. *Kowalska-Krochmal B., Dudek-Wicher R.* The minimum inhibitory concentration of antibiotics: methods, interpretation, clinical relevance // *Pathogens.* – 2021. – Vol.10. – No. 2. – Art. No. 165.
10. *Study of 1,2,4-triazole-3(5)-thiol behavior in reactions with 1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione derivatives and 3-bromodihydrofuran-2(3H)-one and antimicrobial activity of products* / Holota S., Derkach H., Antoniv O., Slyvka N., Kutsyk R., Gzella A., Lesyk R. // *Chem. Proc.* – 2021. – Vol.3. – Art. No. 68.
11. *Synthesis and evaluation of bioactivity of 6-[(2-pyridinyloxy)](benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazine derivatives* / Saliyeva L., Slyvka N., Holota S., Grozav A., Yakovychuk N., Litvinchuk M., Vovk M. // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2022. – Vol.12. – No. 4. – P.5031-5044.
12. *Huisgen R.* 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – Vol.2. – No. 10. – P.565-598.
13. *A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective «ligation» of azides and terminal alkynes* / Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Vol.41. – P.2596-2599.
14. *Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides* / Zhang L., Chen X., Xue P., Sun H.Y., Williams I.D., Sharpless K.B., Fokin V.V., Jia G.J. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – Vol.127. – No. 46. – P.15998-15999.
15. *Copper(I)-catalyzed synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from azidoformates and aryl terminal alkynes* / Lee H., Lee J.K., Min S.J., Seo H., Lee Y., Rhee H. // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol.83. – No. 8. – P.4805-4811.

Надійшла до редакції 09.05.2023

REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW (IMIDAZO[2,1-*b*] [1,3]-THIAZIN-6-YL)-1,2,3-TRIAZOLE-5-CARBOXYLATES AS POTENTIAL ANTIMICROBIAL AGENTS*N.Yu. Slyvka*<sup>a, \*</sup>, *L.M. Saliyeva*<sup>a</sup>, *M.B. Litvinchuk*<sup>b</sup>, *A.M. Grozav*<sup>b</sup>, *N.D. Yakovychuk*<sup>b</sup>, *M.V. Vovk*<sup>c</sup><sup>a</sup> Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine<sup>b</sup> Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>c</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine\* e-mail: [slivka.natalia@vnu.edu.ua](mailto:slivka.natalia@vnu.edu.ua)

The paper presents the results of the study on the interaction of azido(benz)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines with acetylene carboxylates under non-catalytic conditions according to Hugesgen. It was established that the [3+2]-cyclocondensation of the specified reagents occurs regioselectively upon heating and without the use of a catalyst with the formation of a 1,4-addition product, alkyl 1-((benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylates 4a–g, the structure of which was thoroughly proved by the methods of <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) NMR spectroscopy and chromatography-mass spectrometry. All obtained compounds were investigated in vitro experiments for antibacterial and antifungal activity. Based on the results of bioscreening, methyl 1-(2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate 4b, ethyl 1-(2,3-diphenyl-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate 4c, methyl 1-(3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate 4e, tert-butyl 1-(3,4-dihydro-2H-benz[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine-3-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate 4g showed a bactericidal effect at a concentration of 31.25 mg/ml against the bacterium *Proteus mirabilis*.

**Keywords:** benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazinyl methanesulfonates; azido(benz)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines; alkyl 1-((benzo)imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylate; assessment of antibacterial activity; antifungal activity.



## REFERENCES

1. Shaveta, Mishra S, Singh P. Hybrid molecules: the privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *Eur J Med Chem*. 2016; 124: 500-536. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.08.039.
2. Zhang B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrid. *Eur J Med Chem*. 2019; 168: 357-372. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.02.055.
3. Lal K, Yadav P. Recent advancements in 1,4-disubstituted 1H-1,2,3-triazoles as potential anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem*. 2018; 18(1): 21-37. doi: 10.2174/1871520616666160811113531.
4. Feng LS, Xu Z, Chang L, Li C, Yan XF, Gao C, et al. Hybrid molecules with potential in vitro antiplasmodial and in vivo antimalarial activity against drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Med Res Rev*. 2020; 40: 931-971. doi: 10.1002/med.21643.
5. Keri RS, Patil SA, Budagumpi S, Nagaraja BM. Triazole: a promising antitubercular agent. *Chem Biol Drug Des*. 2015; 86: 410-423. doi: 10.1111/cbdd.12527.
6. Gao P, Sun L, Zhou J, Li X, Zhan P, Lin X. Discovery of novel anti-HIV agents via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) click chemistry-based approach. *Expert Opin Drug Discov*. 2016; 11: 857-871. doi: 10.1080/17460441.2016.1210125.
7. Kim P, Kang S, Boshoff HI, Jiricek J, Collins M, Singh R, et al. Structure-activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 2. Determinants of aerobic activity and quantitative structure-activity relationships. *J Med Chem*. 2009; 52: 1329-1344. doi: 10.1021/jm801374t.
8. Thompson AM, O'Connor PD, Marshall AJ, Francisco AF, Kelly JM, Riley J, et al. Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. *Eur J Med Chem*. 2020; 207: 112849. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112849.
9. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens*. 2021; 10(2): 165. doi: 10.3390/pathogens10020165.
10. Holota S, Derkach H, Antoniv O, Slyvka N, Kutsyk R, Gzella A, et al. Study of 1,2,4-triazole-3(5)-thiol behavior in reactions with 1-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione derivatives and 3-bromodihydrofuran-2(3H)-one and antimicrobial activity of products. *Chem Proc*. 2021; 3: 68. doi: 10.3390/ecsoc-24-08419.
11. Saliyeva L, Slyvka N, Holota S, Grozav A, Yakovychuk N, Litvinchuk M, et al. Synthesis and evaluation of bioactivity of 6-[(2-pyridinyloxy)](benzo)imidazo[2,1-b][1,3]thiazine derivatives. *Biointerface Res Appl Chem*. 2022; 12(4): 5031-5044. doi: 10.33263/BRIAC124.50315044.
12. Huisgen R. 1,3-Dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew Chem Int Ed*. 1963; 2(10): 565-598. doi: 10.1002/anie.196305651.
13. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. A stepwise Huisgen cycloaddition process: cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective «ligation» of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed*. 2002; 41: 2596-2599. doi: 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4.
14. Zhang L, Chen X, Xue P, Sun HHY, Williams ID, Sharpless KB, et al. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J Am Chem Soc*. 2005; 127(46): 15998-15999. doi: 10.1021/ja054114s.
15. Lee H, Lee JK, Min SJ, Seo H, Lee Y, Rhee H. Copper (I)-catalyzed synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from azidoformates and aryl terminal alkynes. *J Org Chem*. 2018; 83(8): 4805-4811. doi: 10.1021/acs.joc.8b00022.