

УДК 547.781 + 577.11

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-5>**Наталія СЛИВКА**

доктор хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-3811-7138

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної та фармацевтичної хімії, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025
ORCID: 0000-0002-1047-8652

Віктор ТКАЧУК

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем Інституту органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660
ORCID: 0000-0002-7978-464X

Михайло БОВК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент Національної академії наук України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії Національної академії наук України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660
ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Сливка, Н., Салієва, Л., Ткачук, В., Вовк, М. (2024). Оцінка антиоксидантної активності 2-(S-метилкетоарил)бензімідазолів та 3-(арилзаміщених)бенз[4,5]імідазо[2,1-b]тіазолів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 4, 31–38, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-5>

ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 2-(S-МЕТИЛКЕТОАРИЛ)БЕНЗІМІДАЗОЛІВ ТА 3-АРИЛБЕНЗ[4,5]ІМІДАЗО[2,1-b]ТІАЗОЛІВ

Похідні бензімідазолу є одними з найперспективніших типів конденсованих гетероциклічних сполук, що знаходять широке застосування в сучасній медичній та фармацевтичній хімії. Структурна модифікація бензімідазольного каркасу біоорієнтованими фрагментами зробила цей гетероцикл універсальним, з широким спектром фармакологічної активності. Серед таких похідних слід особливо відзначити численні бензімідазо[2,1-b]тіазольні сполуки, які є як лікарськими засобами, так і кандидатами на роль ліків. Останнім часом в їх числі були виявлені перспективні агенти з антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною, протівіразковою, протівірусною, антигельмінтною та протираковою дією. Відомо про високу антиоксидантну активність 2H-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-4(3H)-ону щодо стабільного радикала DPPH, рівень пригнічення якого досягав 73 %. Таким чином вивчення антиоксидантної активності нових його представників залишається пріоритетним завданням.

Робота присвячена дослідженню антирадикальних властивостей 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазолів **4a-ж**, отриманих ініційованою поліфосфорною кислотою циклізацією 2-((1H-бенз[d]імідазол-2-іл)тіо)-1-(фенілзаміщених)етанонів **3a-ж**. Оцінку антиоксидантної активності здійснювали за допомогою методу інгібування радикалів 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (DPPH).

Результати проведеного експерименту показали, що при концентрації 5 мМ 2-((1H-бенз[d]імідазол-2-іл)тіо)-1-арилетанони **3a-ж** демонструють значно вищу антиоксидантну активність порівняно з їх циклічними аналогами — 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-b]тіазолами **4**. Інгібування радикалів DPPH сполуками **3a-ж** становить від 80,0 % до 95,6 %, тоді як для сполук **4a-ж** цей показник варіює від 46,7 % до 90,2 %. Найвищу антиоксидантну активність виявив 2-((1H-бенз[d]імідазол-2-іл)тіо)-1-(4-гідроксифеніл)етанон **3g** (I = 95,6 %), що повністю узгоджується літературними даними для сполук, що містять фенольний фрагмент.

Ключові слова: 2-((1H-бенз[d]імідазол-2-іл)тіо)-1-арилетанони, 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-b]тіазоли, аналіз DPPH, антиоксидантна активність, аналіз залежності «структура-активність».

Nataliia SLYVKA

Doctor of Chemistry, Associate Professor, Head of the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Lesya SALIYEVA

PhD, Associate Professor at the Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli ave., Lutsk, Volyn region, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Viktor TKACHUK

PhD, Senior Researcher at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kukharia str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0002-7978-464X

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member at the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kukharia str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Slyvka, N., Saliyeva, L., Tkachyk, V., Vovk, M. (2024). Otsinka antyoksydantnoi aktyvnosti 2-(S-metylketoaryl)benzimidazoliv ta 3-(arylamishchenykh)benz[4,5]imidazo[2,1-b]thiazoliv [Evaluation of antioxidant activity of 2-(S-methylketoaryl)benzimidazoles and 3-arylbenz[4,5]imidazo[2,1-b]thiazoles]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 4, 31–38, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2024-4-5>

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 2-(S-METHYLKETOARYL)BENZIMIDAZOLES AND 3-ARYLBENZ[4,5]IMIDAZO[2,1-*b*]THIAZOLES

The benzimidazole derivative is one of the most promising types of condensed heterocyclic compounds that are widely used in modern medical and pharmaceutical chemistry. Structural modification of the benzimidazole framework with biooriented fragments made this heterocycle versatile, with a wide spectrum of pharmacological activity. Among such derivatives, numerous benzimidazo[2,1-*b*]thiazole compounds, which are both drugs and drug candidates, should be noted. Recently, promising agents with antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, anti-ulcer, antiviral, anthelmintic and anti-cancer effects have been discovered among them. The high antioxidant activity of 2H-benz[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazin-4(3H)-one against the stable DPPH radical is known, with the inhibition level of 73 %. Thus, studying the antioxidant activity of its new representatives remains a priority task.

The work is devoted to the study of the antiradical properties of 3-arylbenz[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazoles **4a-h** obtained by polyphosphoric acid-initiated cyclization of 2-((1H-benz[*d*]imidazole-2-yl)thio)-1-(phenyl-substituted)ethanones **3a-h**. Antioxidant activity was assessed using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical inhibition method.

The results of the experiment showed that at a concentration of 5 mM 2-((1H-benz[*d*]imidazol-2-yl)thio)-1-arylethanones **3a-h** demonstrate significantly higher antioxidant activity compared to their cyclic analogues — 3-arylbenz[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazoles **4**. Inhibition of DPPH radicals by compounds **3a-h** ranges from 80.0 % to 95.6 %, while for compounds **4a-h** this varies from 46.7 % to 90.2 %. The highest antioxidant activity was shown by 2-((1H-benz[*d*]imidazol-2-yl)thio)-1-(4-hydroxyphenyl)ethanone **3d** (*I* = 95.6 %), which is fully consistent with literature data for compounds that contain a phenol fragment.

Key words: 2-((1H-benz[*d*]imidazol-2-yl)thio)-1-arylethanones, 3-arylbenz[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazoles, DPPH analysis, antioxidant activity, structure-activity dependence analysis.

Похідні бензімідазолу належать до одного із найперспективніших типів конденсованих гетероциклічних сполук, які знаходять застосування в сучасній медичній та фармацевтичній

хімії. Досить широкі можливості хімічної модифікації бензімідазольного циклу створюють вагомі передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів. Останнім часом на базі

бензімідазольного ядра розроблено різноманітні типи фармакофорних систем [1], які демонструють виражений зв'язок структура–активність [2]. Структурна модифікація бензімідазольного каркасу біоорієнтованими фрагментами зробила його універсальним гетероциклом із широким спектром фармакологічної активності [3, 4]. Серед таких похідних в першу чергу варто відзначити численні бензімідазо[2,1-*b*]тіазольні сполуки, які є лікарськими засобами або ж кандидатами у ліки [5]. Окрім цього, впродовж двох останніх десятиліть в їх ряду виявлені перспективні агенти із антибактеріальною [6], протигрибковою [7], протизапальною [8], противиразковою [9], противірусною [10], антигельмінтною [11] та протираковою дією [12]. Паразитологічне дослідження *in vitro* показало, що 2-гетарилзаміщені тіазоло[3,2-*a*]бензімідазоли виявляють вищу активність проти *Trichinella spiralis*, ніж альбендазол [13], а похідні бензімідазо[2,1-*b*]тіазолу добре відомі як антагоністи фактора активації тромбоцитів [14] та інгібітори новоутворень [15]. Деякі похідні бензімідазо[2,1-*b*]тіазолу інгібують H⁺/K⁺-АТФ-азу та шлункову секрецію, тому є корисними як противиразкові засоби [16]. Відомий експериментальний препарат Тіломізол *I* (рис. 1) діє як імуномодулятор і досліджувався для лікування деяких форм раку; 6-аміно-*N*-циклогексил-*N*,3-диметилбензімідазо[2,1-*b*]тіазол-2-карбоксамід **II** є селективним та неконкурентним антагоністом глутаматних рецепторів типу 1 [17] і також використовується для лікування нейрогенного болю [18]. 6-Амінометилзаміщені тіазолобензімідазоли **III** є ефективними препаратами для

лікування шизофренії [19] та захворювань, пов'язаних з mGluR1 [20] (епілепсія, пригнічення загибелі нервових клітин, хвороба Паркінсона, головний біль мігрені, тривожний розлад, церебральний інфаркт і нейрогенний біль).

Незважаючи на численні спроби пошуку нових структурних прототипів ефективних антиоксидантів, бензімідазотіазоли все ще залишаються не в повній мірі розкритим типом сполук. Літературні дані засвідчують, високу антиоксидантну активність 2*H*-бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-4(3*H*)-ону щодо стабільного радикала DPPH, пригнічення якого становило 73 % [21], в силу чого дослідження антирадикальних властивостей його нових представників залишається пріоритетною задачею. З огляду на викладене вище та враховуючи високі результати антиоксидантної активності 6,7-дигідро-5*H*-бензімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів [22] доцільним видалося синтезувати 3-арилзаміщені бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазоли та оцінити їх антиоксидантну дію.

З метою одержання ряду 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів **4a–ж** для подальшого вивчення їх антирадикальних властивостей, нами було вдосконалено описані в літературі [23, 24] методи їх синтезу, які полягали у використанні трикомпонентної систем реакції бензімідазолу, нітроалкєну та елементарної сірки в присутності саліцилової кислоти або ж Cu-вмісних каталізаторів [23, 24]. Проте вони є довготривалими та ускладненими в частині очистки. Ми встановили, що для отримання 3-арилзаміщених бенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів **4a–ж** ефективною є реакція протон-ініційованої циклізації під дією поліфосфорної кислоти 2-((1*H*-бензо[*d*]

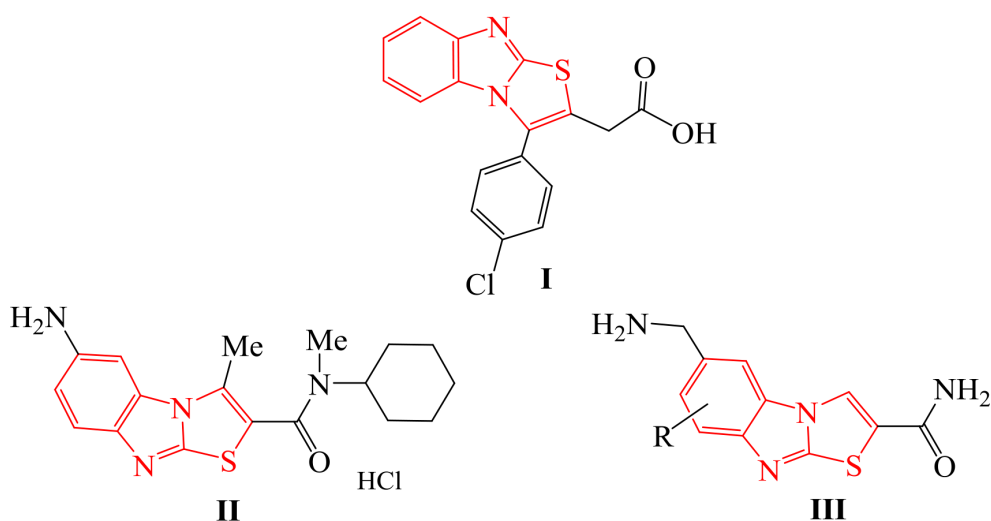


Рис. 1. Буда деяких біоактивних бензімідазо[2,1-*b*]тіазолів

імідазол-2-іл)тіо}-1-(фенілзаміщених)етанонів **3а-ж**, попередньо отриманих алкілюванням комерційно доступного імідазолідин-2-тіону **1** з α -бромацетофенонами **2а-ж** в киплячому етанолі. Спектральні дослідження будови конденсованих продуктів **4а-ж** повністю узгоджуються з літературними даними [24]. Зокрема, надійним підтвердженням аелювання тiazольного циклу раніше неописаного 4-(бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)фенолу **4г** є наявність у спектрах ЯМР ^1H синглета протона тiazольного циклу при 6.98 м.ч. та відповідного атома карбону в спектрах ЯМР ^{13}C в області 106.3 м.ч.

У рамках нашої постійної зацікавленості до розроблення нових та ефективних фармакологічних агентів було проведено оцінку антиоксидантної активності стосовно стабільного радикала DPPH (1,1-дифеніл-2-пікрілгідразил) отриманих 2-{{(1*H*-бенз[*d*]імідазол-2-іл)тіо}}-1-арилетанонів **3а-ж** та їх циклічних похідних – 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів **4а-ж** [25].

Результати проведеного скринінгу здатності інгібування радикалів за концентрації 5 мМ продемонстрували, що 2-{{(1*H*-бенз[*d*]імідазол-2-іл)тіо}}-1-арилетанони **3** характеризуються значно вищою антиоксидантною дією, ніж відповідні циклічні аналоги – 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазоли **4**. Так, інгібування радикалів DPPH сполуками **3а-ж** становить від 80.0 до 95.6 %, натомість для сполук **4а-ж** – від 46.7 до 90.2 %. Найвищий показник антиоксидантної активності продемонстрував 2-{{(1*H*-бенз[*d*]імідазол-2-іл)тіо}}-1-(4-гідроксифеніл)етанон **3г** ($I = 95.6$ %), що узгоджується із літературними даними для сполук із фенольним фрагментом [26].

Аналіз взаємозалежності «структура-активність» засвідчив позитивний вплив замісників у положенні 4 бензенового кільця 2-{{(1*H*-бенз[*d*]імідазол-2-іл)тіо}}-1-арилетанонів **3а-ж** на антиоксидантну дію. Так, сполуки **3в-ж** інгібують 92.3–95.6 % радикалів DPPH, в той час як сполуки **3б** та **3а** поглинають 91.5 % та 80.0 %

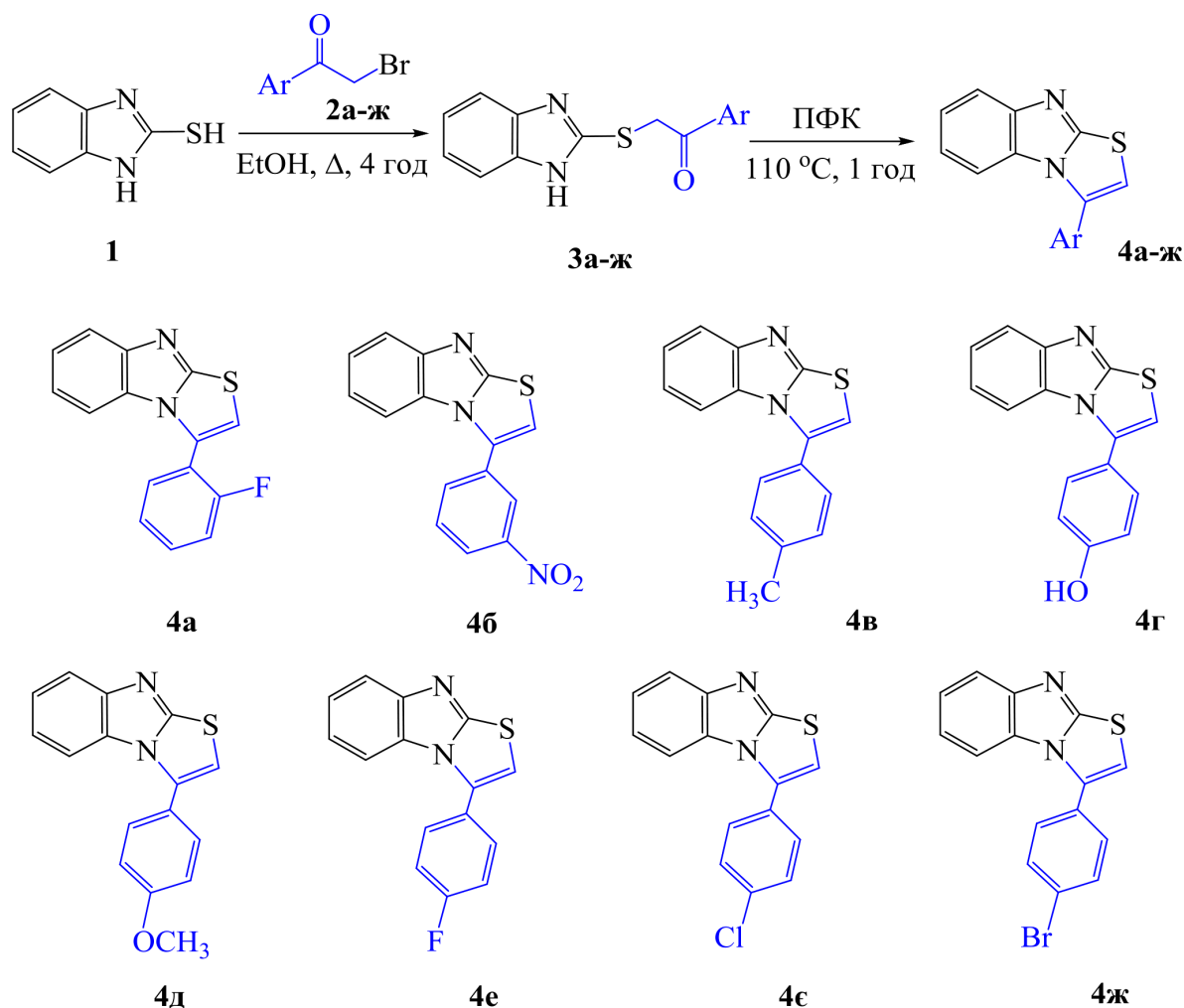


Схема 1. Синтез 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів **4а-ж**

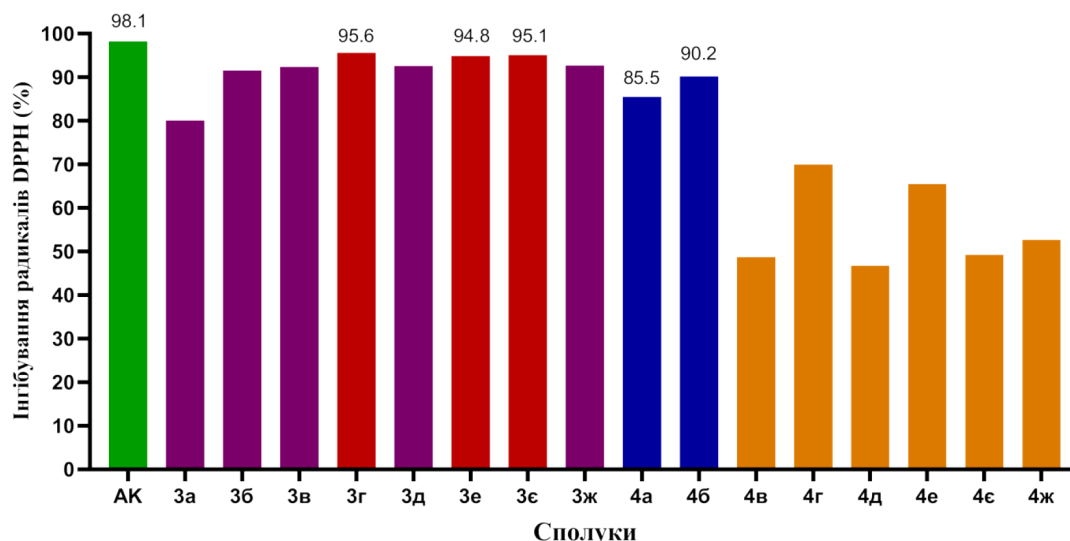


Рис. 2. Інгібування радикалів DPPH 2- $\{(1H\text{-бенз}[d]\text{імідазол-2-іл)тіо}\}$ -1-арилетанонами 3 та 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1- b]тіазолами 4 за концентрації 5 мМ

радикалів відповідно. Натомість, для тіазолоанельованих похідних **4б–ж** спостерігається зниження антиоксидантної активності і тільки у випадку сполуки **4а** відсоток інгібування радикалів зростає на 5.5 %. Так, для 3-нітропохідної **4б** відбувається незначне зменшення антиоксидантної активності на 1.7 %, а для 4-заміщених похідних **4в–ж** показник поглинання радикалів знижується на 25.7–45.9 %.

Наглядно узагальнюючий вплив електронних параметрів та положення замісників у бензеновому ядрі 2- $\{(1H\text{-бенз}[d]\text{імідазол-2-іл)тіо}\}$ -1-арилетанонів **3а–ж** та 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1- b]тіазолів **4а–ж** на антиоксидантну активність продемонстровано на рис. 3.

Дослідження антиоксидантної активності (аналіз DPPH). Для оцінки антиоксидантної активності синтезованих 2-(S -метилкетоарил)заміщених бензімідазолів **3а–ж** та отриманих на їх основі 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1- b]тіазолів **4а–ж** використовували аналіз

інгібування радикалів DPPH згідно з описаною методикою [25]. До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія) при довжині хвилі 517 нм відносно контролю. Кожен зразок аналізували в трьох повторях. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

$$I \% = \frac{(A_{blank} - (A_{sample+DPPH} - A_{sample}))}{A_{blank}} \cdot 100 \%,$$

де A_{blank} – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);

$A_{sample+DPPH}$ – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

A_{sample} – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

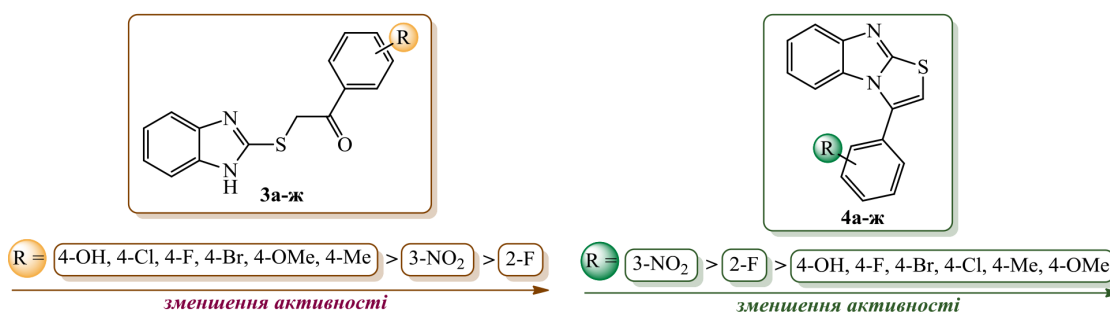


Рис. 3. Взаємозв'язок «структура-активність» 2- $\{(1H\text{-бенз}[d]\text{імідазол-2-іл)тіо}\}$ -1-арилетанонів **3а–ж** та 3-арилбенз[4,5]імідазо[2,1- b]тіазолів **4а–ж**

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ansari K.F., Lal, C. Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. 20. 1–6.
2. Powers J.P., Juan C.J., Li S., Walker N.P.C., Wang Z., Wesche H. Discovery and Initial SAR of Inhibitors of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. 16. 2842–2845.
3. Starcevic K., Kralj M., Ester K., Sabol I., Grace M., Pavelic K., Zambola G.K. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activity of novel azetidino-2-one derivatives of 1H-benzimidazole. *Bio. Med. Chem.* 2007. 15. 4419–4426.
4. White A.W., Curtin N.J., Eastman B.W., Golding B.T., Hostomsky Z., Kyle S., Li J., Maegley K.A., Skalitzky D.J., Webber S.E., Yu X.-H., Griffin R.J. Potentiation of cytotoxic drug activity in human tumour cell lines, by amine-substituted 2-arylbenzimidazole-4-carboxamide PARP-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004. 14. 10. 2433–2437.
5. Rainsford K.D. Effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-1-induced cartilage proteoglycan resorption *in vitro*: Inhibition by aurothiophosphines but no influence from perturbed eicosanoid metabolism. *J. Pharm. Pharmacol.* 1989. 41. 112–117.
6. Allanson N.M., Leslie B.W., Thomson S. Preparation of benzimidazo[2,1-*b*]thiazolidin-2-ylmethylidene arylbenzoates as antibacterials. *Chem. Abstr.* 2003. 138. 55966t.
7. Pattanaik J.M., Pattanaik M., Bhatta D. Synthesis of some new Mannich bases and their fungicidal activities. *Indian. J. Het. Chem.* 1998. 8. 75–76.
8. Andrews P., Djakiew D. Steroid hormone and nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) combinations for inducing tumor cell apoptosis. *Chem. Abstr.* 2003. 138. 11401a.
9. Yoshida A., Oda K., Tabata K. Preparation of benzimidazole-2-thiol derivatives as K^+ -adenosine triphosphatase (ATPase) inhibitors. *Abstr.* 1991. 115. 71600z.
10. Moormann A.E., Becker D.P., Flynn D.L., Li H., Vilamil C.I. Preparation of sulphur-containing heterocyclic (H^+/K^+) ATPase inhibitors as antiviral agents. *Chem. Abstr.* 1996. 124. 202255b.
11. Rached A., Baziard-Mouysset G., Payard M., Bellan J., Bonnafous R., Tisne-Versailles J., Bories C., Loiseau P., Gayral P. Synthèse et approche pharmacologique de nouveaux hétérocycles azotés et soufrés apparentés au fostedil. *Eur. J. Med. Chem.* 1992. 27. 425–429.
12. Abdel-Aziz H.A., Gamal-Eldeen A.M., Hamdy N.A., Fakhr I.M.I. Immunomodulatory and anti-cancer activity of some novel 2-substituted-6-bromo-3-methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Arch. Pharm.* 2009. 342. 230–237.
13. Mavrova A.T., Anichina K.K., Vuchev D.I., Tsenov J.A., Kondeva M.S., Micheva M.K. Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ones. *Bioorg. Med. Chem.* 2005. 13. 5550–5559.
14. Whittaker M., Davidson A.H., Spavold Z.M., Bowles S.A. Preparation of γ -butyrolactol ethers as platelet activating factor antagonists. *Chem. Abstr.* 1992. 117. 26321q.
15. Ao E., Tanaka H., Nakao T., Yamagami K., Fujii A. Nicotinamide derivatives. *Chem Abstr.* 1991. 115. 255995.
16. Kovalev G.V., Spasov A.A., Bakumov P.A., Reshetov M.E., Anisimova V.A., Kuz'menko T.A., Strokin Yu. V., Dianov V.M. Influence of condensed benzimidazole derivatives on gastric secretion. *Pharm. Chem. J.* 1990. 24. 123–127.
17. Kohara A., Toya T., Tamura S., Watabiki T., Nagakura Y., Shitaka Y., Hayashibe S., Kawabata S., Okada M. Radioligand binding properties and pharmacological characterization of 6-amino-*N*-cyclohexyl-*N*,3-dimethylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-2-carboxamide (YM-298198), a high-affinity, selective, and noncompetitive antagonist of metabotropic glutamate receptor type 1. *J. Pharm. Exp. Ther.* 2005. 315. 163–169.
18. Okada M., Nagakura Y., Kiso T., Toya T., Hayashibe S. Remedies for neurogenic pains. *Chem. Abstr.* 2001. 134. 141763y.
19. Ohta H., Tanaka T., Sato A., Ohkubo M., Tsukamoto N., Mitsuya M. Remedies for schizophrenia. *Chem Abstr.* 2004. 140. 193088a.
20. Itahana H., Fujiyasu J., Hayashibe S., Watanabe T., Okada M., Toya, T. Preparation of aminomethyl-substituted thiazolobenzimidazole derivatives having metabotropic glutamate receptor activity. *Chem. Abstr.* 2003. 139. 261301w.
21. Ramos Rodríguez O.A., Magaña Vergara N.E., Mojica Sánchez J.P., Sumaya Martínez M.T., Gómez Sandoval Z., Cruz A., et al. Synthesis, crystal structure, antioxidant activity and dft study of 2-aryl-2,3-dihydro-4*H*-[1,3]thiazino[3,2-*a*]benzimidazol-4-one. *Journal of Molecular Structure*. 2020. 1199. 127036.
22. Slyvka N. Yu., Holota S.M., Saliyeva L.M., Kadykalo E.M., Kolishetska M.A., Vovk M.V. Evaluation of antioxidant activity of derivatives with 6,7-dihydro-5*H*imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine scaffold. *Biopolymers and Cell*. 2022. 38. 3. 205-211.
23. Mei R., Xiong F., Yang C., Zhao J. Salicylic Acid-Promoted Three-Component Annulation of Benzimidazoles, Aryl Nitroalkenes and Elemental Sulfur. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2021. 363. 7. 1861–1866.
24. Jana S., Chakraborty A., Shirinian V.Z., Hajra A. Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]thiazole by Copper(II)-Catalyzed Thioamination of Nitroalkene with 1*H*-Benzo[*d*]imidazole-2-thiol. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2018. 360. 12. 2402–2408.

25. W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*. 1995. 28. 1. 25-30.

26. Marano S., Minnelli C., Ripani L., Marcaccio M., Laudadio E., Mobbili G., Amici A., Armeni T., Stipa P. Insights into the Antioxidant Mechanism of Newly Synthesized Benzoxazinic Nitrones: *In Vitro* and *In Silico* Studies with DPPH Model Radical. *Antioxidants*. 2021. 10 1224.

REFERENCES:

1. Ansari, K.F., & Lal, C. (2008). Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 20. 1–6.

2. Powers, J.P., Juan, C.J., Li, S., Walker, N.P.C., Wang, Z., & Wesche, H. (2006). Discovery and Initial SAR of Inhibitors of Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 16. 2842–2845.

3. Starcevic, K., Kralj, M., Ester, K., Sabol, I., Grace, M., Pavelic, K., & Zambola, G.K. (2007). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activity of novel azetidine-2-one derivatives of 1 H-benzimidazole. *Bio. Med. Chem.* 15. 4419–4426.

4. White, A.W., Curtin, N.J., Eastman, B.W., Golding, B.T., Hostomsky, Z., Kyle, S., Li, J., Maegley, K.A., Skalitzky, D.J., Webber, S.E., Yu, X.-H., & Griffin, R.J. (2004). Potentiation of cytotoxic drug activity in human tumour cell lines, by amine-substituted 2-arylbenzimidazole-4-carboxamide PARP-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 14. 10. 2433–2437.

5. Rainsford, K.D. (1989). Effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-1-induced cartilage proteoglycan resorption *in vitro*: Inhibition by aurothiophosphines but no influence from perturbed eicosanoid metabolism. *J. Pharm. Pharmacol.* 41. 112–117.

6. Allanson, N.M., Leslie, B.W., & Thomson, S. (2003). Preparation of benzimidazo[2,1-*b*]thiazolidin-2-ylmethylidene)arylbenzoates as antibacterials. *Chem. Abstr.* 138. 55966t.

7. Pattanaik, J.M., Pattanaik, M., & Bhatta, D. (1998). Synthesis of some new Mannich bases and their fungicidal activities. *Indian. J. Het. Chem.* 8. 75–76.

8. Andrews, P., & Djakiew, D. (2003). Steroid hormone and nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) combinations for inducing tumor cell apoptosis. *Chem. Abstr.* 138. 11401a.

9. Yoshida, A., Oda, K., & Tabata, K. (1991). Preparation of benzimidazole-2-thiol derivatives as K⁺-adenosine triphosphatase (ATPase) inhibitors. *Abstr.* 115. 71600z.

10. Moormann, A.E., Becker, D.P., Flynn, D.L., Li, H., & Vilamil, C.I. (1996). Preparation of sulphur-containing heterocyclic (H⁺/K⁺) ATPase inhibitors as antiviral agents. *Chem. Abstr.* 124. 202255b.

11. Rached, A., Baziard-Mouysset, G., Payard, M., Bellan, J., Bonnafous, R., Tisne-Versailles, J., Bories, C., Loiseau, P., & Gayral, P. (1992). Synthèse et approche pharmacologique de nouveaux hétérocycles azotés et soufrés apparentés au fostedil. *Eur. J. Med. Chem.* 27. 425–429.

12. Abdel-Aziz, H.A., Gamal-Eldeen, A.M., Hamdy, N.A., & Fakhr, I.M.I. (2009). Immunomodulatory and anti-cancer activity of some novel 2-substituted-6-bromo-3-methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Arch. Pharm.* 342. 230–237.

13. Mavrova, A.T., Anichina, K.K., Vuchev, D.I., Tsenov, J.A., Kondeva, M.S., & Micheva, M.K. (2005). Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ones. *Bioorg. Med. Chem.* 13. 5550–5559.

14. Whittaker, M., Davidson, A.H., Spavold, Z.M., & Bowles, S.A. (1992). Preparation of γ -butyrolactol ethers as platelet activating factor antagonists. *Chem. Abstr.* 117. 26321q.

15. Ao, E., Tanaka, H., Nakao, T., Yamagami, K., & Fujii, A. (1991). Nicotinamide derivatives. *Chem Abstr.* 115. 255995.

16. Kovalev, G.V., Spasov, A.A., Bakumov, P.A., Reshetov, M.E., Anisimova, V.A., Kuz'menko, T.A., Strokin, Yu. V., & Dianov, V.M. (1990). Influence of condensed benzimidazole derivatives on gastric secretion. *Pharm. Chem. J.* 24. 123–127.

17. Kohara, A., Toya, T., Tamura, S., Watabiki, T., Nagakura, Y., Shitaka, Y., Hayashibe, S., Kawabata, S., & Okada, M. (2005). Radioligand binding properties and pharmacological characterization of 6-amino-*N*-cyclohexyl-*N*,3-dimethylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-2-carboxamide (YM-298198), a high-affinity, selective, and noncompetitive antagonist of metabotropic glutamate receptor type 1. *J. Pharm. Exp. Ther.* 315. 163–169.

18. Okada, M., Nagakura, Y., Kiso, T., Toya, T., & Hayashibe, S. (2001). Remedies for neurogenic pains. *Chem. Abstr.* 134. 141763y.

19. Ohta, H., Tanaka, T., Sato, A., Ohkubo, M., Tsukamoto, N., & Mitsuya, M. (2004). Remedies for schizophrenia. *ChemAbstr.* 140. 193088a.

20. Itahana, H., Fujiyasu, J., Hayashibe, S., Watanabe, T. Okada, M., & Toya, T. (2003). Preparation of aminomethyl-substituted thiazolobenzimidazole derivatives having metabotropic glutamate receptor activity. *Chem. Abstr.* 139. 261301w.

21. Ramos Rodríguez O. A., Magaña Vergara N. E., Mojica Sánchez J. P., Sumaya Martínez M. T., Gómez Sandoval Z., Cruz A., et al. (2020). Synthesis, crystal structure, antioxidant activity and dft study of 2-aryl-2,3-dihydro-4H-[1,3]thiazino[3,2-a]benzimidazol-4-one. *Journal of Molecular Structure*. 1199. 127036.
22. Slyvka N. Yu., Holota S. M., Saliyeva L. M., Kadykalo E. M., Kolishetska M. A., & Vovk M. V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of derivatives with 6,7-dihydro-5Himidazo[2,1-b][1,3]thiazine scaffold. *Biopolymers and Cell*. 38. 3. 205-211.
23. Mei, R., Xiong, F., Yang, C., & Zhao, J. (2021). Salicylic Acid-Promoted Three-Component Annulation of Benzimidazoles, Aryl Nitroalkenes and Elemental Sulfur. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 363. 7. 1861–1866.
24. Jana, S., Chakraborty, A., Shirinian, V. Z., & Hajra, A. (2018). Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[2,1-b]thiazole by Copper(II)-Catalyzed Thioamination of Nitroalkene with 1H-Benzo[d]imidazole-2-thiol. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 360. 12. 2402–2408.
25. W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, C. (1995). Berset Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*. 28. 1. 25–30.
26. Marano, S., Minnelli, C., Ripani, L., Marcaccio, M., Laudadio, E., Mobbili, G., Amici, A., Armeni, T., & Stipa, P. (2021). Insights into the Antioxidant Mechanism of Newly Synthesized Benzoxazinic Nitrones: *In Vitro* and *In Silico* Studies with DPPH Model Radical. *Antioxidants*. 10 1224.