



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 163528

(13) U

(51) МПК

C07D 235/02 (2006.01)

C07D 235/26 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2026 00525	(72) Винахідник(и):	Сливка Наталія Юріївна (UA), Салієва Леся Миколаївна (UA), Вовк Михайло Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки:	02.02.2026	(73) Володілець (володільці):	ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ, просп. Волі, 13, м. Луцьк, 43025 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	02.07.2026	(74) Представник:	Юрченко Оксана Миколаївна
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	01.07.2026, Бюл.№ 26		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2,3-ДИФЕНІЛ-6-{{5-(ТРИФЛУОРОМЕТИЛ)ПІРИДИН-2-ІЛ}ОКСИ}-6,7-ДИГІДРО-5Н-ІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗИНУ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-b][1,3]тіазину включає операцію взаємодію вихідного 6-гідрокси-2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-b][1,3]тіазину з галогенозаміщеним піридином в середовищі диметилформаміду. Попередньо одержаний розчин 2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-олу та NaN в диметилформаміді перемішують впродовж 0,5 год за кімнатної температури, лише тоді додають 5-(трифлуорометил)-2-хлоропіридин у співвідношенні 1:1, суміш піддають інтенсивному перемішуванню протягом 24 год. Після цього реакційну масу виливають на лід, утворений осад відфільтровують та ідентифікують як 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин. Таким чином синтез здійснюють при попередній підготовці розчину вихідної сполуки з NaN методом тривалого перемішування та проведенні основного синтезу з витримкою у часі 24 год.

UA 163528 U

Корисна модель належить до галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, і стосується конденсованих похідних імідазо[2,1-*b*]тіазину, які можуть бути використані як перспективні структурні платформи для створення біологічно активних речовин.

Відомо, що функціонально заміщені імідазо[2,1-*b*]тіазинові системи проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема антимікробну, протимікобактеріальну та протипротозойну, а також можуть виявляти протизапальні, антиоксидантні та цитостатичні властивості [див. Samala, G., Devi, P. B., Saxena, S., Meda, N., Yogeeswari, P., Sriram, D. Design, synthesis and biological evaluation of imidazo[2,1-*b*]thiazole and benzo[d]imidazo [2, 1-*b*]thiazole derivatives as Mycobacterium tuberculosis pantothenate synthetase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2016, 24(6), 1298-1307. Thompson, A.M.; Marshall, A.J.; Maes, L.; Yarlett, N.; Bacchi, C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 207-213]. Завдяки особливостям хімічної будови такі сполуки є придатними для використання як активні компоненти, проміжні продукти або структурні блоки у синтезі лікарських засобів та інших біологічно активних речовин і можуть бути застосовані у науково-дослідній та промисловій практиці.

Відомий спосіб синтезу 3-бензилоксизаміщених 3,4-дигідро-2H-[1,3]тіазино[3,2-*a*]бензімідазолів ґрунтується на алкілюванні відповідних 3-гідроксипохідних арилюючими реагентами. Реалізація методу передбачає обробку розчину 3-гідрокси-3,4-дигідро-2H-[1,3]тіазино[3,2-*a*]бензімідазолу в безводному диметилформаміді гідридом натрію в інертному середовищі аргону з подальшим додаванням похідних бромобензилю за знижених температур [див. El-Ashry El-Sayed H., Kilany Y. El, Nahas N. M., Barakat A., Al-Qurashi N., Ghabbour H. A., Fun H.-K. Synthesis and Crystal Structures of Benzimidazole-2-thione Derivatives by Alkylation Reactions. *Molecules*. 2015, 21(1), 12]. Після завершення реакції суміш піддають багатостадійній екстракції, сушінню органічних фаз та очищенню продуктів методом колонкової хроматографії на силікагелі, внаслідок чого одержують цільові 3-бензилоксизаміщені похідні у вигляді твердих речовин. Недоліком зазначеного підходу є його значна технологічна складність, зумовлена необхідністю роботи в атмосфері інертного газу, а також багатостадійністю процесів виділення й очищення індивідуальних продуктів. Крім цього, описаний метод застосовується переважно для синтезу бензилоксизаміщених похідних і не орієнтований на одержання 6-піридинілоксизаміщених імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів.

Відомий також спосіб одержання 6-{{[4-(трифлуорометокси)бензил]окси}- та 6-{{[4-бензилоксизаміщені]бензил]окси}-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів, який не потребує використання інертної атмосфери. У цьому випадку 6-гідроксипохідне обробляють гідридом натрію та відповідними бензилгалогенідами в сухому диметилформаміді при кімнатній температурі з подальшим нейтралізуванням, екстракцією та очищенням продуктів методом колонкової хроматографії [див. Thompson, A.M., Blaser, A., Anderson, R.F., Shinde S.S. Synthesis, Reduction Potentials, and Antitubercular Activity of Ring A/B Analogues of the Bioreductive Drug (6S)-2-Nitro-6-{{[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]oxazine (PA-824). *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, 52, 3, 637-645]. Однак недоліком такого підходу є тривалість і складність процедур виділення та очищення, особливо у випадку синтезу 6-піридинілоксизаміщених 6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів.

Найбільш близьким за технічною суттю до запропонованого способу є метод одержання 6-піридинілоксизаміщених 6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів шляхом взаємодії 6-гідроксипохідного з галогенозаміщеними похідними піридину в середовищі диметилформаміду за наявності 60 % гідриду натрію при постійному перемішуванні [див. Thompson A.M., Marshall A.J., Maes L., Yarlett N., Bacchi C.J. Assessment of a pretomanid analogue library for African trypanosomiasis: Hit-to-lead studies on 6-substituted 2-nitro-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine 8-oxides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2018, 28, 207-213.] Разом з тим у зазначеній роботі відсутній детальний опис стадій виділення та очищення кінцевих продуктів, які в інших методах є технологічно складними й трудомісткими, що унеможливорює практичне використання цього підходу як універсального зразка для синтезу 6-піридинілоксизаміщених 6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів.

Задачею корисної моделі є удосконалення способу синтезу та виділення 2,3-дифеніл-6-{{[5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину, зокрема шляхом оптимізації параметрів проведення реакції та введення додаткових технологічних операцій, що забезпечують підвищення відтворюваності процесу та спрощення стадій виділення цільового продукту.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання 6-піридинілоксизаміщених 6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинів, який передбачає взаємодію вихідного 6-гідрокси-2,3-

дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину з галогенозаміщеним піридином у присутності натрій гідриду в середовищі диметилформаміду, для отримання 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину, згідно з корисною моделлю, попередньо одержаний розчин 2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-олу та NaH в диметилформаміді перемішують впродовж 0,5 год за кімнатної температури, лише тоді додають 5-(трифлуорометил)-2-хлоропіридин у співвідношенні 1:1; суміш піддають інтенсивному перемішуванню протягом 24 год, після чого реакційну масу виливають на лід; утворений осад відфільтровують та ідентифікують як 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин.

Заявлений спосіб може бути проілюстрований наступним прикладом, що не обмежує обсяг корисної моделі.

У круглодонну колбу, устатковану магнітною мішалкою, завантажують 0,0025 моль 2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-олу та 0,1 г натрій гідриду (60 % дисперсія в мінеральній олії, 0,004 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 0,5 год, після чого додають 0,0025 моль 5-(трифлуорометил)-2-хлоропіридину та продовжують перемішування протягом 24 год. Реакційну суміш виливають на лід, осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з метанолу. Встановленням будови продукту реакції підтверджено одержання 0,76 г (67 %) 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину.

Т. топл. 154-155 °С. Елементний аналіз для C₂₄H₁₈F₃N₃OS. Знайдено, %: 63,75; Н, 3,97; N, 9,19. Розраховано, %: С, 63,57; Н, 4,00; N, 9,27.

ЯМР ¹H спектр, CDCl₃, δ, м. ч. (KCCB, J, Гц): δ = 8,54 (s, 1H, Ar), 8,05 (d, ³J=9,0 Hz, 1H, Ar), 7,43-7,44 (m, 3H, Ar), 7,33-7,34 (m, 2H, Ar), 7,28-7,29 (m, 2H, Ar), 7,14-7,17 (m, 2H, Ar), 7,07-7,10 (m, 1H, Ar), 7,05 (d, ³J=8,4 Hz, 1H, Ar), 5,80-5,82 (m, 1H, CH), 4,13-4,16 (m, 1H, NCH₂), 3,92-3,95 (m, 1H, NCH₂), 3,62-3,64 (m, 1H, SCH₂), 3,53-3,57 (m, 1H, SCH₂). Спектр ЯМР ¹³C, CDCl₃, δ, м. ч.: δ = 164,49 (Py), 145,22 (q, ³J_{CF}=4,5 Hz, Py), 137,38 (q, ⁴J_{CF}=3,0 Hz, Py), 137,01 (C^{8a}), 136,83 (C³), 134,62, 130,97, 130,19 (Ar), 129,85 (C²), 129,54, 129,22, 128,51, 126,67, 126,40 (Ar), 124,39 (d, ¹J_{CF}=270,0 Hz, CF₃), 119,95 (q, ²J_{CF}=33,0 Hz, Py), 112,47 (Py), 65,92 (C⁶), 47,33 (C⁵), 28,40 (C⁷). LC-MS: m/z=454 [M+1] (100 %).

Із наведених експериментальних даних випливає, що запропонований спосіб забезпечує можливість цілеспрямованого одержання 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину в одну стадію з високим виходом та задовільною чистотою без застосування багатостадійних процедур очищення. Заміна галогенозаміщених похідних піридину дозволяє варіювати структуру замісника без зміни принципових умов проведення синтезу.

Запропонована корисна модель може бути використана для синтезу зазначеної сполуки, а також споріднених 6-піридинілоксисаміщених похідних імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину та продуктів заміщення інших гідроксипохідних гетероциклічних сполук у науково-дослідних і виробничих лабораторіях, зокрема для створення бібліотек біологічно активних речовин.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину, що включає операцію взаємодії вихідного 6-гідрокси-2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину з галогенозаміщеним піридином в середовищі диметилформаміду, який **відрізняється** тим, що попередньо одержаний розчин 2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-6-олу та NaH в диметилформаміді перемішують впродовж 0,5 год за кімнатної температури, лише тоді додають 5-(трифлуорометил)-2-хлоропіридин у співвідношенні 1:1, суміш піддають інтенсивному перемішуванню протягом 24 год, після чого реакційну масу виливають на лід, утворений осад відфільтровують та ідентифікують як 2,3-дифеніл-6-{{5-(трифлуорометил)піридин-2-іл}окси}-6,7-дигідро-5Н-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин; таким чином синтез здійснюють при попередній підготовці розчину вихідної сполуки з NaH методом тривалого перемішування та проведенні основного синтезу з витримкою у часі 24 год.