



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 163529

(13) U

(51) МПК

C07D 235/12 (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 00530	(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 3-(n-ТОЛІЛ)-5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗОЛУ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання 3-(n-толil)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазолу включає взаємодію імідазолідин-2-тіону з α-бромацетофеноном. Вихідний імідазолідин-2-тіон розчиняють в етанолі, додають α-бромацетофенон. Після цього реакційну суміш кип'ятять протягом 4 годин без використання каталізатора. Після завершення реакції розчинник видаляють, твердий залишок розчиняють у 30 мл ацетону, нейтралізують водним розчином NaHCO₃ та екстрагують хлороформом тричі порціями по 10 мл. Об'єднані органічні фази висушують над Na₂SO₄ та випаровують до одержання цільового продукту, який ідентифікують як 3-(n-толil)-5,6-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазол.

UA 163529 U

UA 163529 U

Корисна модель належить до галузі хімічних технологій, а точніше до органічної хімії, і може бути використана для одержання азоло-тіазольних сполук із вираженим фармакологічним профілем. Імідазотіазольне ядро є важливою структурною складовою низки біологічно активних сполук та лікарських засобів. Зокрема, зазначений гетероциклічний фрагмент входить до складу антигельмінтних та імунomodуючих препаратів, а також сполук, що проявляють протипухлинну активність, у тому числі щодо гострого мієлоїдного лейкозу [див. Amarouch H., Loiseau P. R., Bacha C., Caujolle R., Payard M., Loiseau P. M., Bories C., Gayral P. Imidazo[2,1-b]thiazoles: analogues du lévamisole. *Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22 (5), 463-466. Montalban-Bravo G., Jabbour E., Chien K., Hammond D., Short N., Ravandi F., Konopleva M., Borthakur G., Daver N., Kanagal-Shammana R., Loghavi S., Qiao W., Huang X., Schneider H., Meyer M., Kantarjian H., Garcia-Manero G. Phase 1 study of azacitidine in combination with quizartinib in patients with FLT3 or CBL mutated MDS and MDS/MPN. *Leuk. Res.* 2024, 142, 107518]. Крім цього, імідазотіазольний мотив присутній у структурах речовин з анксиолітичною, антинеопластичною та нейропротекторною дією, а також у модуляторах ферментативної активності, зокрема сиртуїнів та ліпооксигеназ і інгібіторів ферментів, задіяних у імунних процесах [див. Krueger J.G., Suárez-Fariñas M., Cueto I., Khacherian A., Matheson R., Parish L.C., Leonardi C., Shortino D., Gupta A., Haddad J., Vlasuk G.P., Jacobson E.W. A Randomized, Placebo-Controlled Study of SRT2104, a SIRT1 Activator, in Patients with Moderate to Severe Psoriasis. *PLoS One.* 2015, 10 (11), e0142081. Dianat S., Moghimi S., Mahdavi M., Nadri H., Moradi A., Firoozpour L., Emami S., Mouradzadegan A., Shafiee A., Foroumadi A. Quinoline-based imidazole-fused heterocycles as new inhibitors of 15-lipoxygenase. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016, 31, 205-209]. Окрім фармакологічного застосування, функціоналізовані імідазотіазоли привертають увагу як перспективні об'єкти для створення селективних органокаталізаторів, а також як потенційні компоненти електролюмінесцентних матеріалів, придатних для використання в OLED-пристроях та світлодіодних джерелах світла [див. Yin X., Yang Z., Huang G., Bian J., Wang D., Wang Q., Teng M., Wang Z., Zhang J. Synthesis and properties of a series of iridium complexes with imidazo[2,1-b]thiazole derivatives as primary ligands. *New J. Chem.* 2019, 43, 5849-5856]. Сукупність зазначених властивостей зумовлює підвищений інтерес до розроблення нових похідних імідазотіазолу та вдосконалення способів їх одержання.

Відомим способом конструювання імідазо[2,1-b]тіазольного ядра та його конденсованих похідних є реакції циклоконденсації між 2-амінотіазолами та алкіл- або (гет)арилбромокетонами, які здійснюються за умов нагрівання у полярних органічних розчинниках і включають стадію внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення з подальшим утворенням імідазольного циклу. Однак зазначений підхід потребує використання реакційно-активних та хімічно нестабільних бромокетонів, що ускладнює їх зберігання та роботу з ними, а також обмежує екологічну безпечність процесу. Крім цього, такі реакції часто характеризуються обмеженою функціональною толерантністю, що знижує можливість введення чутливих або об'ємних замісників у гетероциклічний каркас і може призводити до утворення побічних продуктів та зниження виходів цільових сполук.

Для синтезу функціоналізованих імідазотіазолів широко застосовують методи, що ґрунтуються на використанні галогеновмісних оксокислот та їх естерів, які взаємодіють з тіазольними або азотовмісними субстратами з утворенням заміщених або конденсованих гетероциклічних систем. Водночас такі методи, як правило, передбачають багатостадійні процеси з використанням активаторів, надлишків реагентів або жорстких умов проведення реакцій, що негативно впливає на селективність перетворень та ускладнює очищення кінцевих продуктів. Додатковими недоліками є обмежена відтворюваність результатів при масштабуванні, а також утворення значної кількості побічних продуктів, що знижує сумарний вихід функціоналізованих імідазотіазолів.

Найбільш близьким за суттю до запропонованого способу є метод одержання 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазолів взаємодією 1 ммоль імідазолідин-2-тіону та 1 ммоль α -тозілоксикетону в у присутності 1 ммоль глини монтморилоніт K-10 як каталізатора. Отриману реакційну масу піддавали мікрохвильовому опроміненню протягом 3 хвилин з періодичними перервами. Утворену в ході реакції тіазольну сіль нейтралізували шляхом додавання розбавленого водного розчину гідроксиду натрію. Після цього продукт екстрагували метиленхлоридом двічі порціями по 10 мл. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом натрію, після чого розчинник видаляли під зниженим тиском. Одержаний залишок очищували шляхом кристалізації з суміші бензен-гексан, у результаті чого отримували відповідні 3-арил-5,6-дигідроімідазо[2,1-b][1,3]тіазоли [див. Varma R.S., Kumar D., Liesen P.J. Solid state synthesis of 2-arylbenzo[b]furans, 1,3-thiazoles and 3-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles from α -tosyloxyketones using microwave irradiation. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*

1998, 1, 4093-4096]. Проте даний спосіб має низку недоліків, зокрема передбачає використання мікрохвильового опромінення, що потребує спеціалізованого обладнання та обмежує можливість масштабування процесу. Застосування гетерогенного каталізатора глини монтморилоніт К-10 ускладнює відтворюваність результатів і очищення реакційної маси. Спосіб характеризується багатостадійною післяреакційною обробкою, що включає нейтралізацію, екстракцію та перекристалізацію, унаслідок чого знижується загальна ефективність процесу. Додатковими недоліками є використання токсичних органічних розчинників, зокрема метиленхлориду та бензену, а також необхідність попереднього одержання α -тозилоксикетонів, що ускладнює синтетичну схему та підвищує собівартість способу.

Задача, на вирішення якого спрямована корисна модель, що заявляється, є розробка способу синтезу та виділення цільового продукту, що забезпечує зменшення кількості стадій процесу, підвищення відтворюваності та екологічної безпечності, а також розширення можливостей масштабування.

Поставлена задача вирішується таким чином.

У способі одержання 3-(*n*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу, згідно з заявленою корисною моделлю, вихідний імідазолідин-2-тіон розчиняють в етанолі, додають α -бромацетофенон, після чого реакційну суміш кип'ятять без присутності каталізатора протягом 4 годин; після завершення реакції розчинник видаляють, твердий залишок розчиняють у 30 мл ацетону, нейтралізують водним розчином NaHCO_3 та екстрагують хлороформом тричі порціями по 10 мл; об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випаровують до одержання цільового продукту, який ідентифікують як 3-(*n*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол.

Заявлений спосіб можна проілюструвати на прикладі, проведеному у лабораторних умовах.

В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою та зворотним холодильником з водяним охолодженням, завантажують 0,5 г (4,96 ммоль) вихідного імідазолідин-2-тіону в 20 мл етанолу, додають 4,96 ммоль відповідного α -бромацетофенону, після чого реакційну суміш кип'ятять на масляній бані протягом 4 годин. Після завершення реакції розчинник видаляють, твердий залишок розчиняють у 30 мл ацетону, нейтралізують водним розчином NaHCO_3 та екстрагують хлороформом тричі по 10 мл. Об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випаровують до отримання цільового продукту.

Встановленням будови продукту реакції підтверджують одержання 0,29 г, 69 % осаду 3-(*n*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу ($T_{\text{топл}}$ 66-67 °С).

Елементний аналіз для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Знайдено, %: С 66,82; Н 5,64; N 12,83. Розраховано, %: С 66,63; Н 5,59; N 12,95.

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 2,32 (синглет, 3H), 3,84 (триплет, $^3J=9,0$ Гц, 2H), 4,07 (триплет, $^3J=9,0$ Гц, 2H), 6,06 (синглет, 1H), 7,25 (дублет, $^3J=9,0$ Гц, 2H), 7,43 (дублет, $^3J=6,0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6): $\delta=20,8$; 47,7; 56,0; 101,3; 126,4; 126,5; 129,5; 136,9; 139,1; 169,6. Мас-спектр, m/z : $=217$ [$M+1$] (100 %).

Із наведених даних випливає, що запропонований спосіб забезпечує синтез 3-(*n*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу в одну стадію з високими виходами, при цьому зміни у структурі продукту досягаються лише заміною відповідного фенацилброміду.

Запропонований спосіб є простим, відтворюваним та придатним для масштабування, що робить його ефективним для застосування як у науково-дослідних, так і у виробничих лабораторіях для отримання функціоналізованих похідних імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання 3-(*n*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу, що включає взаємодію імідазолідин-2-тіону з α -бромацетофеноном, який **відрізняється** тим, що вихідний імідазолідин-2-тіон розчиняють в етанолі, додають α -бромацетофенон, після чого реакційну суміш кип'ятять протягом 4 годин без використання каталізатора, після завершення реакції розчинник видаляють, твердий залишок розчиняють у 30 мл ацетону, нейтралізують водним розчином NaHCO_3 та екстрагують хлороформом тричі порціями по 10 мл, об'єднані органічні фази висушують над Na_2SO_4 та випаровують до одержання цільового продукту, який ідентифікують як 3-(*n*-толіл)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол.