



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 163845

(13) U

(51) МПК

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 249/02 (2006.01)

C07D 279/04 (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 00526	(72) Винахідник(и):	Сливка Наталія Юріївна (UA), Салісва 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:	06.08.2026	(74) Представник:	Юрченко Оксана Миколаївна
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	05.08.2026, Бюл.№ 31		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЕТИЛ-1-(3,4-ДИГІДРО-2Н-БЕНЗ[4,5]ІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗИН-3-ІЛ)-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТУ**(57) Реферат:**

Спосіб одержання етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату передбачає проведення реакції циклоприєднання азидної сполуки з алкіном у середовищі органічного розчинника. При цьому до 3-азидо-3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазину додають етиловий естер ацетиленкарбонової кислоти у співвідношенні 1:1,1 в бензені. Реакцію проводять при кип'ятінні протягом 12 годин без використання каталізаторів. Після цього утворений осад відфільтровують, промивають гексаном та одержують цільовий продукт - етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат.

UA 163845 U

UA 163845 U

Корисна модель належить до сфери органічного синтезу та спрямована на створення нових функціоналізованих похідних імідазотіазинового ряду, що містять у своїй структурі триазольний фрагмент. Відомо, що гетероциклічна система 1,2,3-триазолу є поширеним фармакофорним елементом у складі численних природних і синтетичних сполук, біологічна активність яких охоплює широкий спектр фармакологічних ефектів. Саме тому розробка методів одержання нових триазолвмісних похідних залишається актуальним напрямом сучасної медичної та фармацевтичної хімії.

Літературні дані свідчать, що похідні 1,2,3-триазолу здатні проявляти виражену протипухлинну, протималярійну та антибактеріальну активність, що зумовлює перспективність їх подальшої структурної модифікації з метою оптимізації фармакологічних властивостей [див. 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; Feng L.S., Xu Z., Chang L., Li C., Yan X.F., Gao C., Ding C., Zhao F., Shi F., Wu X. Hybrid molecules with potential in vitro antiparasitodal and in vivo antimalarial activity against drug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Med. Res. Rev.* 2020. 40. 3. 931-971]. У цьому контексті доцільним є поєднання триазольного циклу з конденсованими імідазотіазиновими системами, оскільки така структурна комбінація може забезпечити синергійний ефект та призвести до посилення або розширення спектра біологічної дії нових гібридних молекул.

Слід зазначити, що імідазо[2,1-b]тіазини самі по собі становлять значний інтерес як клас біологічно активних сполук. Для представників цього ряду встановлено антимікобактеріальну активність щодо *Mycobacterium tuberculosis* complex на рівні MIC 16 мкг/мл, а також здатність інгібувати розвиток паразитарних інфекцій, зокрема збудника хвороби Шагаса, що підтверджує їх потенціал як вихідних структур для створення нових лікарських засобів [див. 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., Zulficar B., Sykes M.L., Avery V.M., Chatelain E., Denny W.A. 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. Vol.207. P.112849].

Одним із відомих підходів до одержання триазольних структур є проведення реакції між ненасиченою гетероциклічною системою, зокрема похідним дибензоциклооктину (0,1 ммоль) та бензилазидом (0,1 ммоль) у метанольному розчині. Реакційну суміш витримують при перемішуванні протягом трьох годин, після чого органічний розчинник видаляють у вакуумі, а утворений залишок піддають очищенню методом колонкової хроматографії на силікагелі з одержанням відповідного триазольного продукту [див. Mbua N.E., Guo J., Wolfert M.A., Steet R., Boons G.-J. Strain-Promoted Alkyne-Azide Cycloadditions (SPAAC) Reveal New Features of Glycoconjugate Biosynthesis. 2011. 12. 12. 1912-1921]. Разом із тим зазначений метод має обмежену сферу застосування, оскільки ефективний переважно для синтезу триазольних похідних, що містять дибензоциклооктеновий фрагмент. Застосування цього підходу для одержання (2,3-дифеніл-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилатів виявилось неефективним.

Відомий також альтернативний спосіб синтезу триазольних похідних, який реалізується за умов мікрохвильового опромінення. Згідно з цим підходом суміш бензилазиду (7,5 ммоль), алкілвмісної карбонільної сполуки, а саме 1-(2,2-диметил-7-проп-2-інілоксі-хроман-6-іл)-етанону (7,5 ммоль), сульфату міді (II) пентагідрату (0,37 ммоль) та натрій аскорбату (1,1 ммоль) піддають мікрохвильовому нагріванню у суміші розчинників трет-бутанол-вода (1:1, 5 мл) при потужності 180 Вт протягом 8-10 хвилин. Після завершення реакції суміш охолоджують, виливають у льодяну воду, екстрагують етилацетатом, послідовно промивають насиченим розчином амоній хлориду та сольовим розчином, сушать над безводним натрій сульфатом. Після концентрування органічного шару у вакуумі залишок додатково очищають колонковою хроматографією на силікагелі з використанням системи елюентів гексан/етилацетат у співвідношенні 2:1. Недоліками цього способу є його технологічна складність, пов'язана з необхідністю застосування спеціалізованого мікрохвильового обладнання, а також багатостадійність процесу виділення та очищення цільового продукту, що знижує його зручність для практичного використання [див. Ashok D., Mohan Gandhi D., Srinivas G., Vikas Kumar A. Microwave-assisted synthesis of novel 1,2,3-triazole derivatives and their antimicrobial activity. *Medicinal Chemistry Research.* 2014. 23. 6. 3005-3018.].

Найближчим аналогом є спосіб одержання 1,2,3-триазолів, який передбачає проведення реакції циклоприєднання дифенілацетилену з бензилазидом у мольному співвідношенні 1:1 шляхом кип'ятіння реакційної суміші в середовищі бензену зі зворотним холодильником протягом 2 годин у присутності 1 мол. % рутенаценового (piano-stool) каталізатора

Ср*RuCl(PPh₃)₂ [див. Zhang L., Chen X., Xue P., Sun H.Y., Williams I.D., Sharpless K.B., Fokin V.V., Jia G.J. Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. Am. Chem. Soc. 2005. 127. 46. 15998-9]. Недоліком зазначеного способу є використання специфічного та технологічно складного каталізатора Ср*RuCl(PPh₃)₂, що ускладнює здійснення реакції і в той же час унеможливорює одержання етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату.

Задачею корисної моделі є створення способу одержання етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату без домішок шляхом зміни умов проведення реакції та послідовності операцій технологічного процесу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату, який передбачає проведення реакції циклоприєднання азидної сполуки з алкіном у середовищі органічного розчинника, згідно з корисною моделлю, до 3-азидо-3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазину додають етиловий естер ацетиленкарбонової кислоти у співвідношенні 1:1,1 в бензені, реакцію проводять при кип'ятінні протягом 12 годин без використання каталізаторів, після чого утворений осад відфільтровують, промивають гексаном та одержують цільовий продукт - етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат.

Заявлений спосіб може бути проілюстрований прикладом його здійснення в лабораторних умовах.

У круглодонну колбу, оснащену колбонагрівачем, вносять 1,3 ммоль 3-азидо-3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазину в 10 мл бензену, після чого при перемішуванні порційно додають 1,43 ммоль етилового естеру ацетиленкарбонової кислоти, дотримуючись мольного співвідношення реагентів 1:1,1. Отриману реакційну суміш кип'ятять протягом 12 годин без використання каталізатора. Після завершення реакції суміш охолоджують до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровують та промивають гексаном.

Встановленням будови продукту реакції підтверджують одержання 0,33 г, 66 % продукту реакції, T_{топл.} 227-229 °С.

Елементний аналіз для C₂₃H₂₁N₅O₂S. Знайдено, %: С 63,81; Н 4,88; N 16,08. Вирахувано, %: С 64,02; Н 4,91; N 16,23.

ЯМР ¹Н спектр, DMSO-d₆, δ, м.ч. (КССВ, J, Гц): 1,30 т (3Н, ³J=8,0, CH₃), 3,80-3,84 м (2Н, SCH₂), 4,29 дд (1Н, ²J=12,0, ³J=8,0, SCH₂), 4,26-4,34 м (3Н, CH₂+NCH₂), 4,46-4,51 м (1Н, NCH₂), 5,53-5,58 м (1Н, CH), 7,10-7,14 м (1Н, Ar), 7,17-7,20 м (2Н, Ar), 7,33-7,40 м (4Н, Ar), 7,47-7,54 м (3Н, Ar), 8,85 с (1Н, CH_{триазол}). ЯМР ¹³С спектр, DMSO-d₆, δ, м.ч.: 14,1 (CH₃), 28,5 (C⁷), 45,8 (C⁵), 52,8 (C⁶), 60,6 (CH₂), 125,9, 126,3, 128,3, 128,7 (C_{аром.}), 128,9 (C_{триазол}), 129,1 129,4 (C_{аром.}), 129,6 (C²), 130,6, 134,0 (C_{аром.}), 135,6 (C³), 136,4 (C^{8a}), 138,9 (C_{триазол}), 160,0 (C=O). Мас-спектр, m/z: 432 [M+H]⁺.

Таким чином, запропонована корисна модель є промислово придатною та забезпечує можливість одержання етил 1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату із використанням доступних вихідних реагентів та стандартного лабораторного обладнання без застосування специфічних або дорогих каталізаторів. Заявлений спосіб характеризується простотою реалізації, відтворюваністю результатів та можливістю масштабування без суттєвої зміни параметрів процесу.

Одностадійний характер синтезу, відсутність складних операцій очищення та отримання цільових продуктів з високими виходами підтверджують економічну доцільність запропонованого рішення та можливість його використання у науково-дослідних, дослідно-промислових і промислових умовах для одержання похідних 1,2,3-триазолів, що мають практичну цінність у хімічній та суміжних галузях.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання етил-1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилату, який передбачає проведення реакції циклоприєднання азидної сполуки з алкіном у середовищі органічного розчинника, який **відрізняється** тим, що до 3-азидо-3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазину додають етиловий естер ацетиленкарбонової кислоти у співвідношенні 1:1,1 в бензені, реакцію проводять при кип'ятінні протягом 12 годин без використання каталізаторів, після чого утворений осад відфільтровують, промивають гексаном та одержують цільовий продукт - етил-1-(3,4-дигідро-2Н-бенз[4,5]імідазо[2,1-б][1,3]тіазин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-5-карбоксилат.

