

Корисна модель належить до галузі органічної хімії, а саме до гетероциклічних систем, і може бути використана для одержання S-оксидів [(піридин-2-іл)окси]імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів, які проявляють високу біологічну активність і є ключовими структурними фрагментами багатьох природних продуктів та фармацевтичних агентів. Такі сполуки можуть служити протипухлинними, антибактеріальними, антиоксидантними, протиалергічними та протидіабетичними агентами [див. Gong J.-X., He Y., Cui Z.-L., Guo Y.-W. Synthesis, spectral characterization and antituberculosis activity of thiazino[3,2-a]benzimidazole derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon*. 2016, 191(7), 1036-1041, 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, 207-21].

Серед відомих лікарських засобів, що містять сульфоксидні або гетероциклічні фрагменти, варто виділити: препарат для лікування виразкової хвороби шлунка Esomeprazole [див. Spencer C.M., Faulds D. Esomeprazole. *Drugs*. 2000, 60, 321-329], нестероїдний протизапальний засіб Sulindac [див. Aono Y., Horinaka M., Iizumi Y., Watanabe M., Taniguchi T., Yasuda S., Sakai T. Sulindac sulfone inhibits the mTORC1 pathway in colon cancer cells by directly targeting voltage-dependent anion channel 1 and 2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018, 505, 1203-1210], засіб для лікування розладів нервової системи Modafinil [див. Engber T.M., Koury E.J., Dennis S.A., et al. Differential patterns of c-Fos induction in rat brain by amphetamine and modafinil. *Neurosci. Lett*. 1999, 241(2-3), 95-98], а також природний антибактеріальний компонент часнику Garlicin B-2 [див. Nohara T., Fujiwara Y., Ikeda T., et al. Cyclic Sulfoxides Garlicinins B2, B3, B4, C2, and C3 from *Allium sativum*. *Chem. Pharm. Bull*. 2013, 61(7), 695-699].

У відомих методах синтезу S-оксидів сульфіді піддають окисненню гідроген пероксидом у співвідношенні сульфід: $H_2O_2=1:1$ у середовищі льодяної оцтової кислоти або ацетону за участю оксидів ванадію або вольфраму (V_2O_5 , WO_3). Як правило, спершу готують спиртовий розчин вихідного сульфиду, охолоджують його до 0-5 °C, додають H_2O_2 та здійснюють синтез у присутності каталізатора при інтенсивному перемішуванні. Продукт виділяють шляхом додавання 8-15 % водного розчину натрію бісульфіту. За витримки реакційної суміші 3-7 годин отримують суміш сульфоксиду та сульфону, а при 48-60 годинах переважає утворення сульфону [Patai S., Rappoport Z., Stirling C. J. M. (eds.). *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*. New York: J. Wiley & Sons; 1988].

Недоліком цього підходу є утворення суміші продуктів, що обмежує можливість отримання чистих S-оксидів. У разі 6-піридинілоксизаміщених імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів застосування таких умов призводить до переважного формування сульфонів, що робить метод непридатним для цільового синтезу.

Інші способи, зокрема окиснення фенілвінілсульфідів мета-хлорпербензойною кислотою у дихлорметані при -78 °C, дозволяють отримати чисті сульфоксиди, але їх виконання є складним і небезпечним через екстремально низьку температуру та трудомісткість процедури [Paquette L. A., Carr R. V. C. *Org. Synth*. 1986, 64, 157-161].

Найбільш близьким аналогом до корисної моделі є метод синтезу сульфоксидів 6-[[4-(трифторметокси)бензил]окси]- та 6-[[4-бензилокси]бензил]окси]-6,7-дигідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів у дихлорметані при кімнатній температурі протягом 72 годин, з подальшим промиванням органічного шару водними розчинами Na_2SO_3 та $NaHCO_3$, сушінням над натрію сульфатом та елюванням суміші EtOAc / петролейний ефір (3:1) [Thompson A.M., Blaser A., Anderson R.F., Shinde S.S. et al. *J Med Chem*. 2009, 52(3), 637-645]. Цей метод короткотривалий та використовує доступні реагенти, але застосовується лише до конкретних бензилоксизаміщених похідних і не дозволяє отримати чисті S-оксиди 6-піридинілоксизаміщених імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів, оскільки в цьому випадку утворюється суміш продуктів окиснення.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробки нового способу синтезу S-оксидів [(піридин-2-іл)окси]імідазо[2,1-b][1,3]тіазинів із можливістю виділення чистого цільового продукту та підвищення ефективності процесу шляхом оптимізації технологічних параметрів.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-1-оксиду, який включає окиснення вихідного сульфиду мета-хлорпербензойною кислотою у співвідношенні сульфід:мета-хлорпербензойна кислота - 1:1 в присутності каталізатора натрію гідрогенфосфату в дихлорметані, згідно з корисною моделлю, що заявляється, попередньо одержують суміш {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазину та натрію гідрогенфосфату в дихлорметані, охолоджують її до 0 °C і тоді додають м-хлорпербензойну кислоту у співвідношенні 1:1; отриманий реакційний розчин перемішують протягом часу, достатнього для завершення реакції; реакційну суміш обробляють водним розчином натрію сульфіді, відокремлюють органічний шар та сушать над безводним натрію сульфатом; після видалення розчинника отриманий залишок піддають колонковій хроматографії для виділення індивідуальної сполуки - {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2H-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-1-оксиду.

Спосіб, що заявляється, в лабораторних умовах реалізують наступним чином.

В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою та крапельною лійкою, завантажують 5 ммоль {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину та 8,3 ммоль натрію гідрогенфосфату в 25 мл дихлорметану. Суміш охолоджують до 0 °С і при інтенсивному перемішуванні прикапують розчин 8,3 ммоль *m*-хлорпербензойної кислоти (60 %) в 20 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 год. Проходження реакції контролюють методом тонкошарової хроматографії (елюент хлороформ-метанол - 10:1). Тоді суміш промивають водним розчином натрію сульфідру, органічний шар відокремлюють і сушать натрію сульфатом. Після випаровування розчинника залишок очищають методом колонкової хроматографії, що дозволяє одержати індивідуальну сполуку - {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-1-оксид.

Вихід продукту становить 40 %. $T_{\text{топл.}}$ 217-219 °С. Елементний аналіз для $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2S$. Знайдено, %: С, 47.65; Н, 2.72; N, 10. Розраховано, %: С, 47.83; Н, 2.76; N, 10.46.

Спектр 1H , NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3,67 (dd, 2J=14,0, 3J=10,0 Гц, 1H, SCH₂), 3,90-3,93 (m, 1H, SCH₂), 4,41 (dd, 2J=12,0, 3J=8,0 Гц, 1H, NCH₂), 4,97 (dd, 2J=12,0, 3J=4,0 Гц, 1H, NCH₂), 6,56-6,61 (m, 1H, CH), 7,39-7,47 (m, 3H, Ar-H), 7,91-7,95 (m, 2H, Ar-H+H піридину), 8,41 (s, 1H, H піридину). ^{13}C , NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 46,13 (C4 кільця тіазину), 48,66 (C2 кільця тіазину), 65,62 (C3 кільця тіазину), 111,60 (C3 кільця піридину), 118,21 (C6 кільця бензімідазолу), 120,35 (C9 кільця бензімідазолу), 120,89 (C5 кільця піридину, q, 2J=32,5 Гц), 123,09 (CF₃, q, 2J=271,25 Гц), 123,68 (C7 кільця бензімідазолу), 124,87 (C8 кільця бензімідазолу), 134,52 (C5a кільця бензімідазолу), 136,77 (C4 кільця піридину, d, 3J=2,5 Гц), 142,24 (C9a кільця бензімідазолу), 143,04 (C6 кільця піридину, d, 4J=5,0 Гц), 148,91 (C10a кільця тіазину), 159,25 (C2 кільця піридину).

Отже, використання запропонованого способу дозволяє ефективно синтезувати індивідуальну сполуку - {[3-хлоро-5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-1-оксид в одну стадію з високим виходом та високою чистотою продукту.

Заявлений спосіб забезпечує надійне виділення цільового S-оксиду шляхом обробки реакційної суміші водним розчином натрію сульфідру, подальшого висушування органічного шару та очищення методом колонкової хроматографії, що дозволяє уникнути утворення сумішей побічних продуктів і підвищує відтворюваність процесу.

Корисна модель може бути використана для отримання S-оксидів конденсованих похідних імідазо[2,1-*b*][1,3]-тіазинів, а також інших гетероциклічних сульфоксидів у промислових умовах або в науково-дослідних лабораторіях. Використання цього способу забезпечує не лише високий вихід та чистоту продукту, але й спрощує технологічний процес, знижуючи трудомісткість і кількість операцій порівняно з відомими методами.