



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 163844

(13) U

(51) МПК

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 235/28 (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 00524****(22)** Дата подання заявки: **02.02.2026****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **06.08.2026****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **05.08.2026, Бюл.№ 31****(72)** Винахідник(и):**Сливка Наталія Юріївна (UA),
Салієва Леся Миколаївна (UA),
Вовк Михайло Володимирович (UA)****(73)** Володілець (володільці):**ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ,
просп. Волі, 13, м. Луцьк, 43025 (UA)****(74)** Представник:**Юрченко Оксана Миколаївна****(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ {[3-ХЛОРО-5-(ТРИФЛУОРОМЕТИЛ)ПІРИДИН-2-ІЛ]ОКСИ}-3,4-ДИГІДРО-2Н-БЕНЗО[4,5]ІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗИН-1-ОКСИДУ****(57) Реферат:**

Спосіб одержання {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-1-оксиду передбачає операцію окиснення вихідного продукту мета-хлорпербензойною кислотою із розрахунку сульфід:мета-хлорпербензойна кислота - 1:1 в дихлорметані. Попередньо одержують суміш {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазину та натрій гідрогенфосфату в дихлорметані, охолоджують її до 0 °С і тоді додають м-хлорпербензойну кислоту у співвідношенні 1:1, отриманий реакційний розчин перемішують протягом часу, достатнього для завершення реакції, після того реакційну суміш обробляють водним розчином натрію сульфідру, відокремлюють органічний шар та сушать над безводним натрію сульфатом, а після видалення розчинника отриманий залишок піддають колонковій хроматографії для виділення індивідуальної сполуки - {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-b][1,3]тіазин-1-оксиду.

UA 163844 U

UA 163844 U

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

5 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

10 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

15 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.

20 1999, 241(2-3), 95-98], а також природний антибактеріальний компонент часнику Garlicnin B-2 [див. Nohara T., Fujiwara Y., Ikeda T., et al. Cyclic Sulfoxides Garlicnins 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

25 оксидів ванадію або вольфраму (V_2O_5 , WO_3). Як правило, спершу готують спиртовий розчин вихідного сульфіді, 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

30 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

35 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].

40

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.

45

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.

50

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 сульфіді 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

55 до 0 °C і тоді додають м-хлорпербензойну кислоту у співвідношенні 1:1; отриманий реакційний

60

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-2Н-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 сульфіді, 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, SCH_2), 3,90-3,93 (m, 1H, SCH_2), 4,41 (dd, $2J=12,0$, $3J=8,0$ Гц, 1H, NCH_2), 4,97 (dd, $2J=12,0$, $3J=4,0$ Гц, 1H, NCH_2), 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 (CF_3 , 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 сульфіді, 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-1-оксиду, що передбачає операцію окиснення вихідного продукту мета-хлорпербензойною кислотою із розрахунку сульфід:мета-хлорпербензойна кислота - 1:1 в дихлорметані, який **відрізняється** тим, що попередньо одержують суміш {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазину та натрію гідрогенфосфату в дихлорметані, охолоджують її до 0 °С і тоді додають *m*-хлорпербензойну кислоту у співвідношенні 1:1, отриманий реакційний розчин перемішують протягом часу, достатнього для завершення реакції, після того реакційну суміш обробляють водним розчином натрію сульфіді, відокремлюють органічний шар та сушать над безводним натрію сульфатом, а після видалення розчинника отриманий залишок піддають колонковій хроматографії для виділення індивідуальної сполуки - {[3-хлоро-5-(трифлуорометил)піридин-2-іл]окси}-3,4-дигідро-2Н-бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазин-1-оксиду.

