УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 120460

СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 3-(ТІАЗОЛІЛ-2)-6-ФТОР-7-ДІАЛКІЛАМІНОХІНОЛОНІВ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.11.2017.**

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України М.І. Тітарчук

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596

УКРАЇНА

(19) UA (11) 120460 (13) U

(51) МПК (2017.01)
C07D 215/00

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 13321

(22) Дата подання заявки: 26.12.2016

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2017

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21

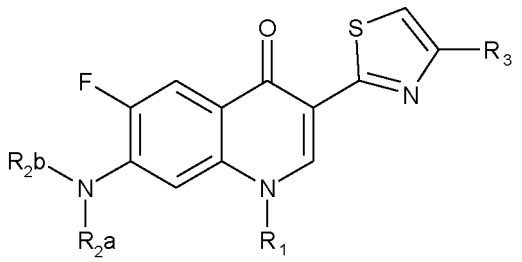
(72) Винахідник(и):
Спиридонова Наталія Віталіївна (UA),
Сілін Олексій Вітальович (UA),
Коваленко Сергій Миколайович (UA),
Лебединець Вячеслав Олександрович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 3-(ТІАЗОЛІЛ-2)-6-ФТОР-7-ДІАЛКІЛАМІНОХІНОЛОНІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів загальної формули:



,

де R_1=етил, R_2a-N-R_2b=азепан, N-піперазин, R_3=арил,
шляхом однореакторного процесу у середовищі диметилформаміду. Реакції піддають відповідні N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксамід та галогенкетон протягом 30 хвилин при температурі 80 °С та постійному перемішуванні, з наступним охолодженням реакційної суміші, розведенням водою, фільтрацією та очищенням утвореного осаду етиловим спиртом.

UA 120460 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук, а саме до способу одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів.

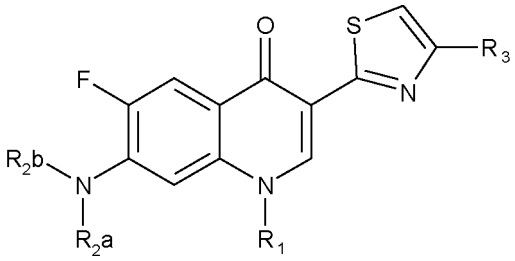
Найбільш поширеним способом одержання тіазолів є циклізація тіокарбоксамидів з галогенкарбонільними сполуками [1]. Відомим способом одержання тіазолів в системах з хінолоном [2] орієнтований лише на синтез бензотіазолів, спосіб одержання [3] дозволяє синтезувати лише 2-аміно похідні 3-тіазолілхінолонової системи, причому тіазольний цикл вводиться вже сформованим. До недоліків цих способів можна віднести неможливість синтезу похідних 3-(тіазоліл-2)-хінолонів.

Отримання систем, що складаються з ядер хінолона і тіазола, виходячи з 3-ціанхінолонів-4 через відповідні тіокарбоксаміди є досі невивченим. Крім того, не описані також і будь-які можливі варіанти одержання фторпохідних 3-(тіазоліл-2)-хінолонів.

Задачею корисної моделі є створення способу одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів, в якому шляхом введення у реакцію відповідного N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксаміду та відповідного галогенкетону одержують за єдиною реакційною схемою зазначені індивідуальні хімічні сполуки з високим промислово доцільним виходом.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів здійснюється шляхом однореакторного процесу у середовищі диметилформаміду, згідно з корисною моделлю, реакції піддають відповідні N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксамід та галогенкетон протягом 30 хвилин при температурі 80 °С та постійному перемішуванні з наступним охолодженням реакційної суміші, розведенням водою, фільтрацією та очищенням утвореного осаду етиловим спиртом.

Заявлений спосіб дозволяє одержати ряд 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів загальної формули:



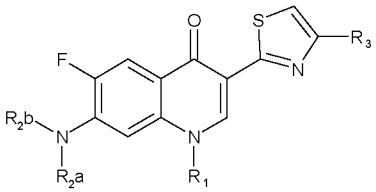
,

де R_1 = етил, R_2a-N-R_2b = азепан, N-піперазин, R_1 = арил.

У таблиці наведені заміщені 3-(тіазоліл-2)-6-фтор-7-діалкіламінохінолони, одержані за заявленим способом.

Таблиця

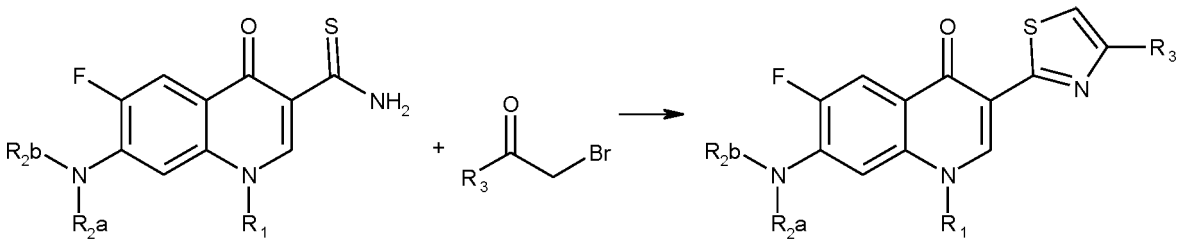
Заміщені 3-(тіазоліл-2)-6-фтор-7-діалкіламінохінолони одержані за заявленим способом

Структура, назва	Сполука №	Замісники		
		R_1	$R_{2a}NR_{2b}$	R_3
 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон	1	C_2H_5	азепаніл-1	феніл
	2	C_2H_5	азепаніл-1	4-метилфеніл
	3	C_2H_5	азепаніл-1	4-фторфеніл
	4	C_2H_5	азепаніл-1	3-хлорфеніл
	5	C_2H_5	азепаніл-1	4-хлорфеніл
	6	C_2H_5	азепаніл-1	4-бромфеніл
	7	C_2H_5	азепаніл-1	3,4-метилендіоксифеніл
	8	C_2H_5	азепаніл-1	3,4-диметоксифеніл
	9	C_2H_5	азепаніл-1	3-ціанофеніл
	10	C_2H_5	N-метилпіперазиніл-1	4-фторфеніл
	11	C_2H_5	N-метилпіперазиніл-1	4-хлорфеніл
	12	C_2H_5	N-метилпіперазиніл-1	3,4-диметоксифеніл

До переваг даного способу можна віднести можливість синтезу раніше невідомих похідних 3-(тіазоліл-2)-хінолонів з широким варіюванням природи замісників як в ядрі тіазолу, так і в хінолоновому фрагменті.

Всі параметри заявленого способу визначені дослідним шляхом і є необхідними та достатніми для одержання цільових сполук. Використані реагенти є комерційно доступними або легко отримуються відомими у літературі способами.

Заявлений спосіб здійснюють за наступною схемою:



,

де R_1 = етил, R_2a-N-R_2b = азепан, N-піперазин, R_3 = арил.

До відповідного N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксаміду додають галогенкетон та диметилформамід. Реакційну суміш перемішують при постійно підтримуваній температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Після охолодження осад розводять водою, фільтрують та очищують етиловим спиртом. Вихід 80-90 %.

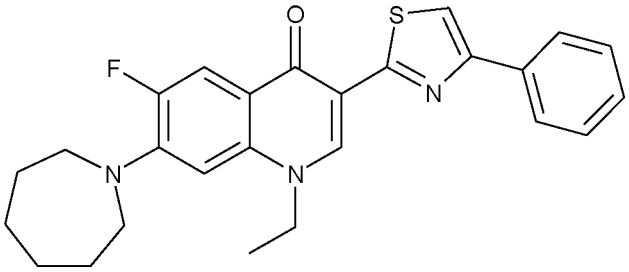
Корисна модель описується за допомогою прикладів отримання конкретних сполук, які його пояснюють, але не обмежують.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Приклад 1. Одержання 3-(4-феніл-тіазоліл-2)-N1-етил-6-фтор-7-азепанхінолону (сполука № 1 Таблиці 1).

7,5 г (0,022 моль) N1-етил-6-фтор-7-азепан-хінолон-3-тіокарбоксамід та 4,4 г (0,022 моль) бромацетофенон розмішували у 50 мл ДМФА при температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою, осад, що утворювався відфільтровували, промивали етиловим спиртом, сушили.

Одержали 3-(4-феніл-тіазоліл-2)-N1-етил-6-фтор-7-азепанхінолон загальної формули:



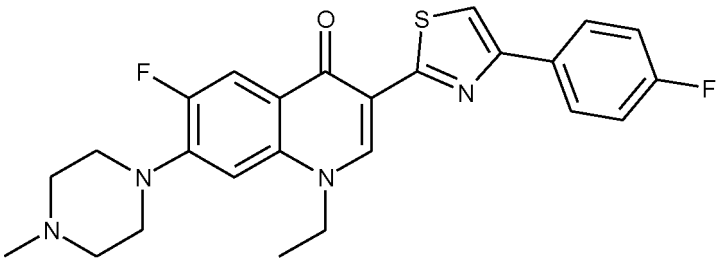
.

Вихід 84 %, Т пл. 125-127 °С, ^{1}Н ЯМР (200 MHz, ДМСО-D6): 9,10 (с, 1Н);8,10 (д, 2Н); 7,96 (с, 1Н); 7,82 (д, 1Н); 7,45 (т, 2Н);7,32 (т, 1Н); 6,83 (д, 1Н);4,52 (к, 2Н); 3,56 (м, 4Н);1,82 (м, 4Н); 1,57 (м, 4Н); 1,42 (т, 3Н)

Приклад 2. Одержання 3-(4-(4-фторфеніл)-тіазоліл-2)-N1-етил-6-фтор-7-метилпіперазинхінолону (сполука 10 Таблиці 1).

7,5 г (0,022 моль) N1-етил-6-фтор-7-метилпіперазин-хінолон-3-тіокарбоксамід та 4,7 г (0,022 моль) бром-4-фторацетофенон розмішували у 50 мл ДМФА при температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою, осад, що утворювався відфільтровували, промивали етиловим спиртом, сушили.

Одержали 3-(4-(4-фторфеніл)-тіазоліл-2)-N1-етил-6-фтор-7-метилпіперазинхінолон загальної формули:



.

Вихід 80 %, Т пл. 210-211 °С, ^{1}Н ЯМР (200 MHz, ДМСО-D6): 9,15 (с, 1Н); 8,12 (дд, 2Н); 7,96 (с, 1Н); 7,90 (д, 1Н); 7,28 (т, 2Н); 7,10 (д, 1Н); 4,57 (к, 2Н); 3,25 (м, 4Н);2,50 (м, 4Н); 2,25 (м, 3Н);1,43 (т, 3Н)

Таким чином, запропонований спосіб одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів. Спосіб є простим, легко відтворюваним і дозволяє створювати комбінаторні бібліотеки хімічних сполук ряду заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7 діалкіламінохінолонів.

Джерела інформації:

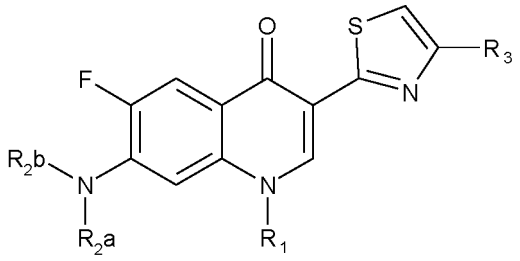
1. Hantzsch, J.H. Weber // Ber. - 1887. - vol. 20-p. 3118.

2. You, Qi-Dong; Li, Zhi-Yu; Yang, Qian; Wang, Xiao-Jian; Guo, Qing-Long; He, Xun-Gui; Chen, Xiao-Guang; Huang, Chiung-Hua; Chern, Ji-Wang; Li, Tsai-Kun // Journal of Medicinal Chemistry-2009. - vol. 52, №18-P. 5649-5661.

3. Iminov, Rustam T., Volovenko, Yulian M., Tverdokhlebov, Anton V., Tolmachev, Andrey A., Kostyuk, Alexander N., Chernega, Alexander N., Rusanov, Eduard B. // Synthesis-2008. - № 10-P. 1535-1540.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів загальної формули:



,

де R_1=етил, R_2a-N-R_2b=азепан, N-піперазин, R_3=арил,

шляхом однореакторного процесу у середовищі диметилформаміду, який **відрізняється** тим, що реакції піддають відповідні N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксамід та галогенкетон протягом 30 хвилин при температурі 80 °С та постійному перемішуванні, з наступним охолодженням реакційної суміші, розведенням водою, фільтрацією та очищенням утвореного осаду етиловим спиртом.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601