



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122206** (13) **C2**  
(51) МПК (2020.01)  
**C07D 215/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 13320</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Спиридонова Наталія Віталіївна (UA),</b> <b>Сілін Олексій Віталійович (UA),</b> <b>Коваленко Сергій Миколайович (UA),</b> <b>Лебединець Вячеслав Олександрович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>26.12.2016</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>13.10.2020</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Zhang; Levshin; Vandeb Berghe; Haemers / European Journal of Medicinal Chemistry. – 1991. – Vol. 26. - № 3. – P. 331-334 Hantzsch A., Weber J. H. // Ber. - 1887. - Vol. 20 – P. – 3118-3132. A facile route to imidazo[1,2-a]quinolones via a domino reaction / Rustam Iminov T. et al. // Synthesis. - 2008. - № 10 - P. 1535-1540. Discovery of a novel series of quinolone and naphthyridine derivatives as potential topoisomerase I inhibitors by scaffold modification / You Qi-Dong et al. // Journal of Medicinal Chemistry. - 2009. - Vol. 52. - № 18 - P. 5649-5661.
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.05.2017, Бюл.№ 9</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>12.10.2020, Бюл.№ 19</b>	

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 3-(ТІАЗОЛІЛ-2)-6-ФТОР-7-ДІАЛКІЛАМІНОХІНОЛОНІВ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів шляхом однореакторного процесу у середовищі диметилформаміду, де реакції піддають відповідні N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксамід та галогенкетон протягом 30 хвилин при температурі 80 °C та постійному перемішуванні, з наступним охолодженням реакційної суміші, розведенням водою, фільтрацією та очищенням утвореного осаду етиловим спиртом.

**UA 122206 C2**



Винахід 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.

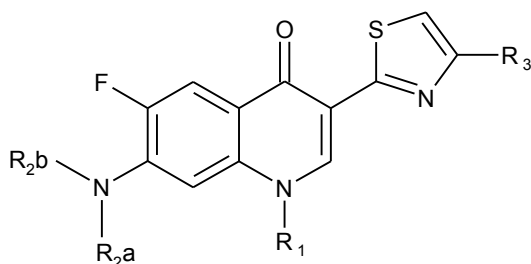
Найбільш поширеним методом одержання тіазолів є циклізація тіокарбоксамідів з галогенкарбонільними сполуками [1]. Відомим способом одержання тіазолів в системах з хінолоном [2] орієнтований лише на синтез бензотіазолів, спосіб одержання [3] дозволяє синтезувати лише 2-аміно похідні 3-тіазолілхінолонової 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 хінолону і тіазолу, виходячи з 3-ціанхінолонів-4 через відповідні тіокарбоксаміди є досі не вивченим. Крім того, не описані також і будь-які можливі варіанти одержання фторпохідних 3-(тіазоліл-2)-хінолонів.

Задача винаходу 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 зазначених індивідуальних хімічних сполук з високим промислово доцільним виходом.

Поставлена задача вирішується таким чином, що спосіб одержання заміщених 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолонів здійснюється шляхом однореакторного процесу у середовищі диметилформаміду, винаходом передбачено, що реакції піддають відповідні N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксамід та галогенкетон протягом 30 хвилин при температурі 80 °C 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<sub>1</sub>-етил, R<sub>2a</sub>-N-R<sub>2b</sub>-азепан, N-піперазин, R<sub>3</sub>-арил.

У таблиці 1 наведені заміщені 3-(тіазоліл-2)-6-фтор-7-діалкіламінохінолони, одержані за заявленим способом.

Таблица 1

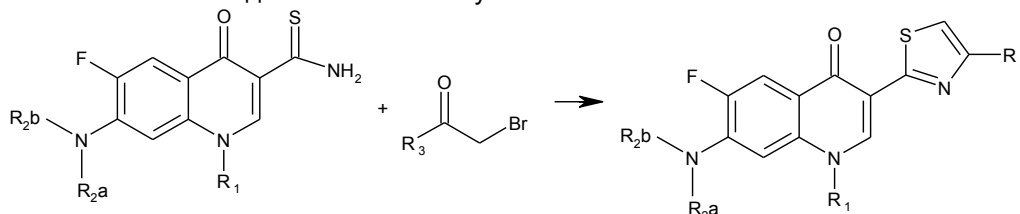
Заміщені 3-(тіазоліл-2)-6-фтор-7-діалкіламінохінолони, одержані за заявленим способом

Структура, назва	Сполука №	Замісники		
		R <sub>1</sub>	R <sub>2a</sub> NR <sub>2b</sub>	R <sub>3</sub>
 3-(тіазоліл-2)-N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	феніл
	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	4-метилфеніл
	3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	4-фторфеніл
	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	3-хлорфеніл
	5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	4-хлорфеніл
	6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	4-бромфеніл
	7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	3,4-метилендіоксифеніл
	8	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	3,4-диметоксифеніл
	9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	азепаніл-1	3-ціанофеніл
	10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N-метилпіперазиніл-1	4-фторфеніл
	11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	N-метилпіперазиніл-1	4-хлорфеніл
	12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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<sub>1</sub>=етил, R<sub>2a</sub>-N-R<sub>2b</sub>=азепан, N-піперазин, R<sub>3</sub>=арил.

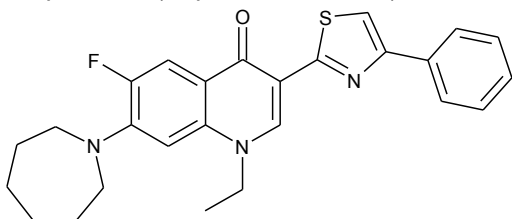
До відповідного N1-6-фтор-7-діалкіламінохінолон-3-тіокарбоксамід додають галогенкетон та диметилформаїд. Реакційну суміш перемішують при постійно підтримуваній температурі 80 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження осад розводять водою, фільтрують та очищують етиловим спиртом. Вихід 80-90 %.

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

Винахід 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 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою, осад, що утворювався, відфільтровували, промивали етиловим спиртом, сушили.

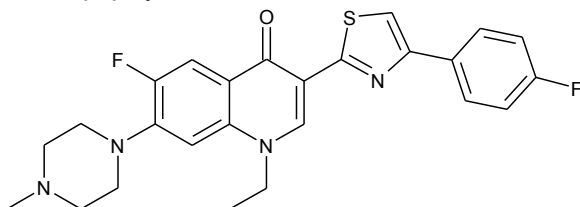
Одержали 3-(4-феніл-тіазоліл-2)-N1-етил-6-фтор-7-азепанхінолон загальної формули:



Вихід 84 %, Т пл. 125-127 °C, <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>): 9,10 (с, 1H); 8,10 (д, 2H); 7,96 (с, 1H); 7,82 (д, 1H); 7,45 (т, 2H); 7,32 (т, 1H); 6,83 (д, 1H); 4,52 (к, 2H); 3,56 (м, 4H); 1,82 (м, 4H); 1,57 (м, 4H); 1,42 (т, 3H)

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 °C 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 °C, <sup>1</sup>H ЯМР (200 МГц, ДМСО-D<sub>6</sub>): 9,15 (с, 1H); 8,12 (дд, 2H); 7,96 (с, 1H); 7,90 (д, 1H); 7,28 (т, 2H); 7,10 (д, 1H); 4,57 (к, 2H); 3,25 (м, 4H); 2,50 (м, 4H); 2,25 (м, 3H); 1,43 (т, 3H).

Таким чином, заявлено новий 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:

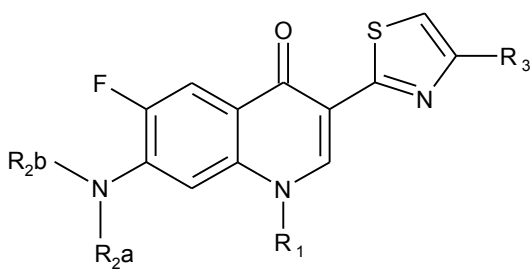
1. Hantzsch, J.H. Weber // Ber. - 1887. - vol. 20-p. 31 18.

5 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.

10 3. Iminov, Rustam Г., 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 ВИНАХОДУ

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



20 де R<sub>1</sub> - етил, R<sub>2a</sub>-N-R<sub>2b</sub> - азепан, N-піперазин, R<sub>3</sub> - 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.

25

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
 вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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