С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ
ФАРМАЦИЯ ЖӘНЕ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ӨНДІРІС ТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
СТОМАТОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. С.Д. АСФЕНДИЯРОВА
ФАКУЛЬТЕТ ФАРМАЦИИ И ТЕХНОЛОГИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА
ФАКУЛЬТЕТ СТОМАТОЛОГИИ

Қазақстан Республикасының тәуелсіздігінің 25-жылдығына арналған
«ФАРМАЦИЯ ЖӘНЕ СТОМАТОЛОГИЯНЫҢ БАСЫМДЫҚТАРЫ: ТЕОРИЯДАН ТӘЖІРИБЕГЕ»
атты V ғылыми-тәжірибелік халықаралық қатысуымен конференцияның материалдар жинағы

Сборник материалов V научно-практической конференции с международным участием
«ПРИОРИТЕТЫ ФАРМАЦИИ И СТОМАТОЛОГИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ», посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан

Алматы, 2016

УДК 615. 1/4+616.3
ББК 52.82+56.6
Ф23

Под общей редакцией д-ра хим. наук, профессора Р.А. Омаровой.

Қазақстан Республикасының тәуелсіздігінің 25-жылдығына арналған **Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан тәжірибеге:** атты V ғыл-тәж. халық. қатысуымен конф. материалдар жинағы = **Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике**: сб. мат. V науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 25-летию независимости Республики Казахстан. – Алматы, 2016. – 114 б. – қазақша, орысша.

ISBN 978-601-246-479-5

В сборнике представлены материалы, связанные с научными исследованиями ученых ведущих учебных заведений и научно-исследовательских организаций Республики Казахстан, России, Украины, Узбекистана, Кыргызстана.

УДК 615. 1/4+613.3
ББК 52.82+56.6

ISBN 978-601-246-479-5

© КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, 2016
© PRINTMASTER

УДК 54.057:547.831.7

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3-(ТИАЗОЛИЛ-2)-ФТОРХИНОЛОНОВ КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

Спиридонова Н.В.,
канд. хим. наук, доцент Силин А.В.,*
*д-р хим. наук, профессор Коваленко С.Н.**,*
д-р фарм. наук, доцент Лебединец В.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина
** ООО "Спектрум Инфо", г. Киев, Украина*
*** Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина*

Резюме. Разработана синтетическая схема получения производных 3-(тиазолил-2)-фторхинолонов исходя из 3-цианфторхинолонов. Предложенный подход позволяет осуществлять синтез массивов целевых продуктов для проведения скрининговых фармакологических исследований.

Актуальность проблемы. Несмотря на большое количество антибактериальных препаратов, номенклатура которых на фармацевтическом рынке Украины насчитывает более 200 наименований, их объем постоянно увеличивается [1]. Ежегодно разрабатываются новые биологически активные вещества (БАВ), значительная часть которых пополняет арсенал антибактериальных лекарственных средств (ЛС). Причины разработки новых ЛС различны: расширение антибактериального спектра, повышение активности в отношении определенных микроорганизмов, поиск соединений с активностью в отношении проблемных возбудителей, улучшение фармакокинетических свойств, снижение токсичности и др. Одной из главных причин поиска новых соединений является резистентность микроорганизмов к известным антибактериальным препаратам.

Введение. Известно, что процесс создания синтетического ЛС начинается с поиска соединения-лидера – вещества, которое обладает желаемой фармакологической активностью. Это требует проведения масштабных исследований, которые, как правило, предусматривают модификацию известных структур с целью повышения их биологической активности, уменьшения токсичности и/или повышения селективности действия.

Одним из эффективных подходов является биоизостерная замена. Биоизостером называют соединение, которое образуется путем замены одного атома (или группы атомов) на другой атом (группу атомов) в исходной структуре биологически активного соединения, что обуславливает сохранение биологической активности [2]. Таким способом могут быть созданы новые вещества с улучшенными, по сравнению с исходным соединением, фармакологическими свойствами. В настоящее время известно много примеров удачного применения метода биоизостерной замены при создании ЛС [3].

Продолжая поиск новых классов фторхинолонов как высокоэффективных антибактериальных агентов [4, 5], целесообразно, на наш взгляд, обратить внимание на производные 3-(тиазолил-2)-хинолоны.

Циклизация тиокарбоксамидов с галоген карбонильными соединениями, впервые описал Ганч в 1887 году [6] и до сих пор является наиболее распространенным методом получения тиазолов.

Однако анализ литературных источников, в которых было бы описано получение систем, состоящих из ядер хинолонов и тиазола, показал, что к настоящему времени изучено лишь два подхода к этим гетероциклическим цепочкам, к тому же с очень узким синтетическим применением. Первый подход [7] ориентирован только на бензотиазол.

Второй подход [8] позволяет синтезировать лишь 2-амино производные 3-тиазолил-хинолоновой системы, причем тиазольный цикл вводится уже сформированным.

Получение систем, состоящих из ядер хинолонов и тиазола, исходя из 3-цианхинолонов-4 через соответствующие тиокарбоксамиды является до сих пор не изученным. Кроме того, описаны также и любые возможные варианты реакции тиокарбоксамидов хинолонов с различными галоген производными, например, с 2-галогенкислотами или 1,2-дигалогенпроизводными.

Таким образом, использование реакции Ганча для получения тиазолил хинолонов откроет широкий и универсальный подход к получению ранее неизвестных гетероциклических производных хинолонов и позволит расширить синтетический потенциал 3-цианхинолонов-4.

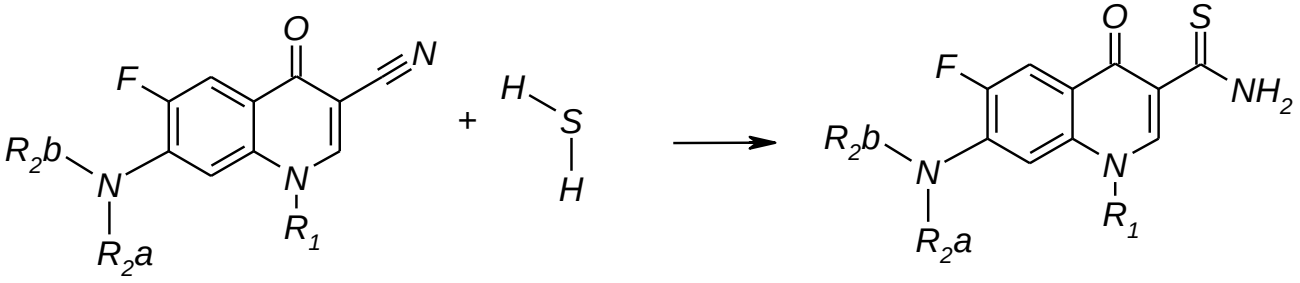
Материалы и методы. Температуры плавления (Т.пл.) получены на приборе фирмы “Buchi” модель B-520. ИК-спектры были записаны на приборе FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектры 1H-ЯМР получены на приборе Varian Mercury 200 (200 MHz) в DMSO-D6, внутренний стандарт - ТМС. Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.).

*Общая методика получения 3-(тиазолил-2)-N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолонов **3**{1-12}.*

Соответствующие N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолон-3-тиокарбоксамид [5] и галогенкетон в 6-кратном количестве диметилформамида (ДМФА) размешивают при температуре 80°С в течение 30 минут. После охлаждения реакционную смесь разбавляют водой, отфильтровывают осадок, промывают осадок этиловым спиртом и высушивают. Выход составляет 80-90%.

Результаты и обсуждение. В качестве исходных соединений для синтеза объектов работы использовались N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолон-3-тиокарбоксамид, получаемые путем насыщения H_2S N1-R1-3-циано-6-фтор-7-диалкиламинохинолоны (Схема 1) [5].

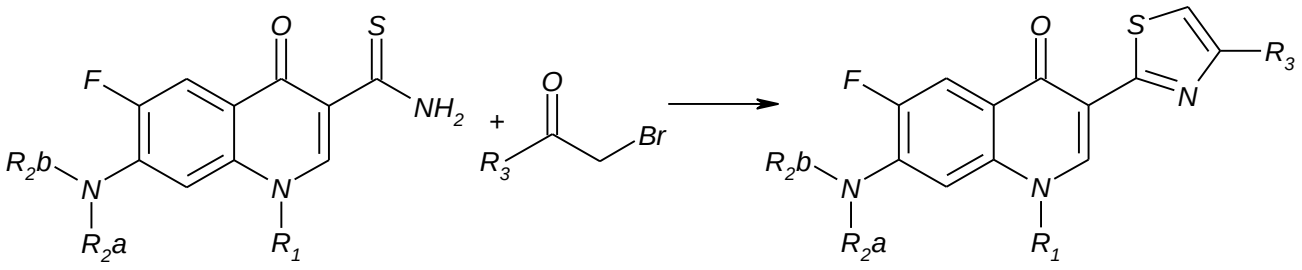
Схема 1



1 **2**{1-2}

Получение замещенных 3-(тиазолил-2)-N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолонов ***3**{1-12}* осуществляется путем добавления к соответствующему N1-6-фтор-7-диалкиламинохинолон-3-тиокарбоксамида соответствующего галогенкетона в среде ДМФА. Поставленная задача решается таким образом, что способ получения замещенных 3-(тиазолил-2)-N1-6-фтор-7-диалкиламинохинолонов осуществляется путем однореакторного процесса (Схема 2).

Схема 2

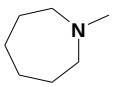
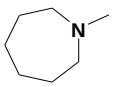
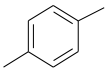
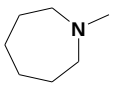
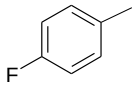
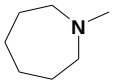
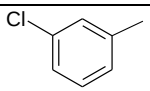
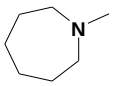
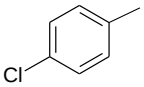
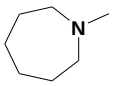
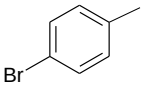
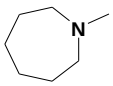
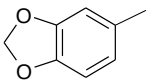


2 ***3****{1-12}*

Для этого взаимодействия можно варьировать условиями протекания реакции в очень широких пределах. В нашем случае, надо было подобрать условия как наиболее эффективные, так и наиболее простые в исполнении. Наиболее часто применяемые условия проведения реакции - обычное кипячение в спирте, с последующим доведением до нейтральной среды. Однако для нашего случая было важно добиться гомогенности, поскольку начальные тиокарбоксамиды являются трудно растворимыми соединениями. В результате многочисленных попыток оптимизации взаимодействия было выявлено, что для реакции наиболее подходящим растворителем является ДМФА.

Структура полученных соединений **3***{1-12}* подтверждена данными элементного анализа, хроматомасс-спектроскопии и 1Н-ЯМР-спектроскопии (таблицы 1, 2).

Таблица 1 - Синтезированные производные 3-(тиазолил-2)-N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолоны

Соединение	**1**	**R2aN R2b**	**R3**	**Мол. формула**	**N, % теор./эксп.**	**T пл., °C**	**Выход, %**
1	2	3	4	5	6	7	8
7*{1}*	C_2H_5			$C_{26}H_{26}FN_3OS$	9,39/9,35	125-127	84
7*{2}*	C_2H_5			$C_{27}H_{28}FN_3OS$	9,10/9,05	165-166	83
7*{3}*	C_2H_5			$C_{26}H_{25}F_2N_3OS$	9,03/9,07	170-171	80
7*{4}*	C_2H_5			$C_{26}H_{25}ClFN_3OS$	8,72/8,70	175-177	81
7*{5}*	C_2H_5			$C_{26}H_{25}ClFN_3OS$	8,72/8,69	165-167	90
7*{6}*	C_2H_5			$C_{26}H_{25}BrFN_3OS$	7,98/8,01	174-175	89
7*{7}*	C_2H_5			$C_{27}H_{26}FN_3O_3S$	8,55/8,56	135-136	85

Продолжение таблицы 1

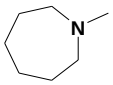
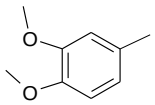
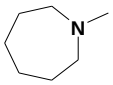
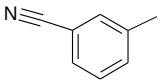
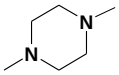
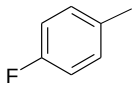
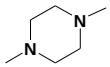
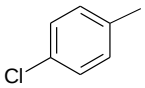
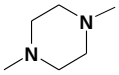
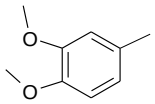
1	2	3	4	5	6	7	8
7{8}	C_2H_5			$C_{27}H_{26}FN_3O_3S$	8,28/8,25	150-152	89
7{9}	C_2H_5			$C_{27}H_{25}FN_4OS$	11,86/11,90	205-207	88
7{10}	C_2H_5			$C_{25}H_{24}F_2N_4OS$	12,01/12,04	210-211	80
7{11}	C_2H_5			$C_{25}H_{24}ClFN_4OS$	11,60/11,64	200-202	87
7{12}	C_2H_5			C27H29FN4O3S	11,02/11,00	180-181	83

Таблица 2 - Спектральные характеристики производных 3-(тиазолил-2)-N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолонов

Соединение	**H-2 1H, c**	**H-5 1H,д**	**H-8 1H,д**	**H-5' 1H,c**	**N1-R1**	**7-NR2aR2b**	**R3**
1	2	3	4	5	6	7	8
7{1}	9,10	7,82	6,83	7,96	4,52 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	8,10 (д, 2H); 7,45 (т, 3H); 7,32 (т, 1H)
7{2}	9,08	7,82	6,82	7,88	4,51 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	7,99 (д, 2H); 7,24 (д, 2H)
7{3}	9,09	7,82	6,83	7,94	4,52 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	8,12 (дд, 2H) 7,28 (т, 2H)
7{4}	9,12	7,82	6,82	8,11	4,51 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	8,19 (с, 1H) 8,05 (д, 1H); 7,48 (т, 1H); 7,38 (д, 1H)
7{5}	9,08	7,82	6,82	8,02	4,52 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	8,12 (д, 2H); 7,50 (д, 2H)
7{6}	9,10	7,83	6,84	8,04	4,51 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	8,07 (д, 2H); 7,63 (д, 2H)
7{7}	9,10	7,82	6,82	7,83	4,52 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	7,67 (с, 1H) 7,63 (д, 1H) 6,98 (д, 1H) 6,05 (с, 2H)
7{8}	9,07	7,82	6,83	7,85	4,51 (к, 2H); 1,42 (т,3H)	3.56(м, 4H); 1,82(м, 4H) ; 1,57(м, 4H)	7,65 (д, 1H) 7,63 (с, 1H) 7,00 (д, 1H) 3,86(с, 3H) 3,79(с, 3H)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8
7{9}	9,13	7,82	6,83	8,19	4,52 (к, 2Н); 1,42 (т,3Н)	3.56(м, 4Н); 1,82(м, 4Н) ; 1,57(м, 4Н)	8,55 (с, 1Н) 8,41 (д, 1Н); 7,80 (д, 1Н); 7,66 (т, 1Н)
7{10}	9,15	7,90	7,10	7,96	4,57 (к, 2Н); 1,43 (т,3Н)	3.25(м, 4Н); 2,50(м, 4Н); 2,25(с, 3Н)	8,12 (дд, 2Н) 7,28 (т, 2Н)
7{11}	9,16	7,90	7,11	8,05	4,57 (к, 2Н); 1,43 (т,3Н)	3.25(м, 4Н); 2,50(м, 4Н); 2,23(с, 3Н)	8,12 (д, 2Н); 7,50 (д, 2Н)
7{12}	9,14	7,90	7,12	7,87	4,57 (к, 2Н); 1,43 (т,3Н)	3.25(м, 4Н); 2,50(м, 4Н); 2,25(с, 3Н)	7,65 (д, 1Н) 7,63 (с, 1Н) 7,00 (д, 1Н) 3,86(с, 3Н) 3,79(с, 3Н)

Выводы

Исследовано взаимодействие производных N1-R1-3-циано-6-фтор-7-диалкиламинохинолонов с галогенкетонами. Разработана и оптимизирована синтетическая схема получения производных 3-(тиазолил-2)-N1-R1-6-фтор-7-диалкиламинохинолонов с высокими выходами целевых продуктов для проведения дальнейших скрининговых фармакологических исследований.

Список использованных источников

1 Притула Р.Л. Аналіз вітчизняного ринку антибактеріальних засобів для фармакотерапії постраждалих з травматичною хворобою / Р.Л. Притула, О.П. Шматенко, Т.М. Максимук, О.В. Скворцова // Проб. військ. охорони здоров'я. – 2012. - № 31 (40). – С. 282-290.

2 Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. – 1964. – 86. – P. 1616.

3 Lester A. Mitscher // Chem. Rev. –2005. – 105 (02). – P. 559-592.

4 Спиридонова Н.В., Сілін О.В., Коваленко С.М., Журавель І.О. Синтез N`1-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрілів // Журн. орг. фар. хім. – 2011. – Т 9, вип. 4 (36). – С. 65-69.

5 Спиридонова Н.В., Силин А.В., Коваленко С.Н., Журавель И.А. Синтез функциональных производных на основе взаимодействия 3-циано-фторхинолонов с нуклеофильными реагентами // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С. 420-423.

6 Hantzsch and J.H. Weber // Ber. – 1887. - Vol. 20. – P. 3118.

7 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.

8 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.