



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75595

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 333/30 (2006.01)

A61K 31/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 2-АМІНО-3-ГЕТАРИЛ-4(5Н)-КЕТОТІОФЕНІВ

1

2

(21) 2002119039

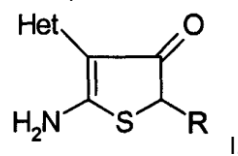
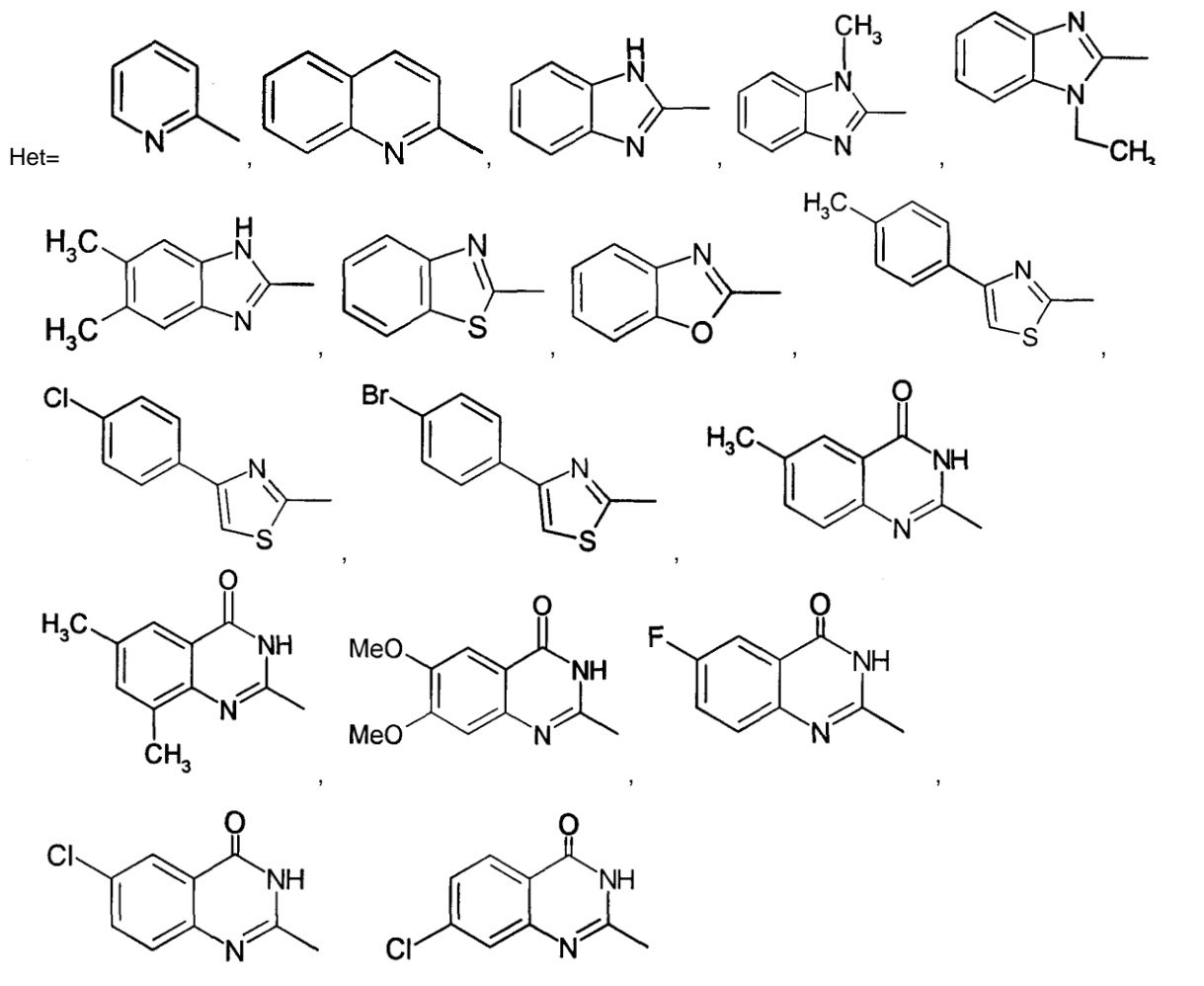
(22) 13.11.2002

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Воловенко Юліан Михайлович, Воловненко
Тетяна Анатоліївна(73) КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

(56) SU № 767105, 30.09.1980 г.

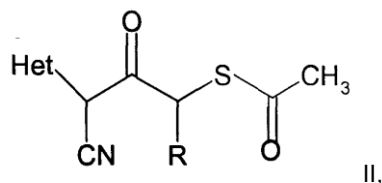
(57) 1. Спосіб отримання 2-аміно-3-гетарил-4(5Н)-
кетотіофенів загальної формули I:де R = H, CH₃,

(13) C2

(11) 75595

(19) UA

виходячи з 3-(2-гетарил)-2-кето-3-ціанопропіл етантіоатів загальної формули II:



II,

де R = H, CH₃,

Het має наведені вище значення, який **відрізняється** тим, що 3-(2-гетарил)-2-кето-3-ціанопропілетантіоати загальної формули II обробляють основою в середовищі органічного розчинника.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як основу використовують водний розчин аміаку.

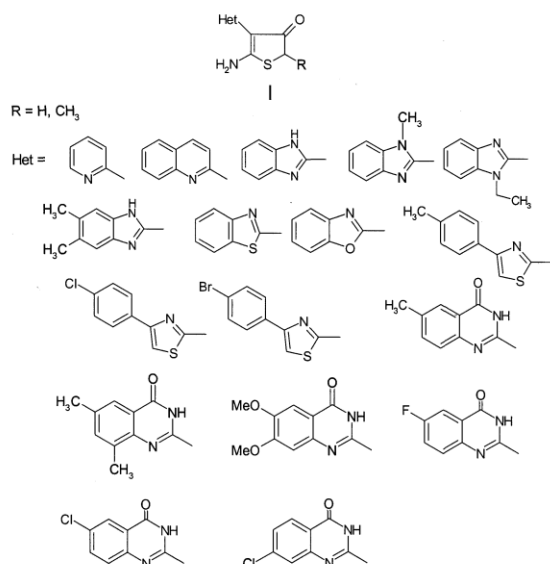
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як основу використовують водний розчин диметиламіну.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як основу використовують водний розчин діетиламіну.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як основу використовують водний розчин піперидину.

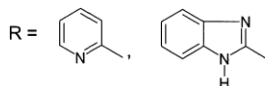
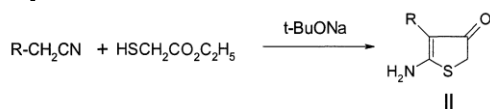
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник використовують N,N-диметилформамід.

Даний винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу отримання 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетотіофенів загальної формули I,



які можуть знайти застосування як фізіологічне активні речовини або проміжні продукти при їх синтезі.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб отримання 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетотіофенів II ацилюванням гетарилацетонітрилів мер-каптооцтовим естером в присутності трет-бутилату натрію [Ю.М. Воловенко, Ф.С. Бабичев // А.с. 767105 СССР, -Опубл. в Б.И., 1980, № 36].

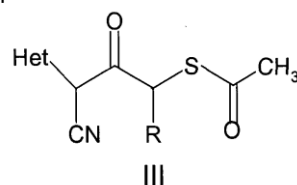


Недоліком цього способу є необхідність пра-

цювати з токсичним естером тіогліколевої кислоти, який є сильним алергеном. А також обмежений перелік цільових сполук, обумовлений вузькою базою вихідних продуктів.

В основу винаходу поставлено задачу створити новий більш зручний спосіб отримання 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетотіофенів шляхом використання реакції циклізації 3-(2-гетарил)-2-кето-3-ціанопропіл етантіоатів під дією основи - водного розчину аміаку або диметиламіну за рахунок чого забезпечити розширення асортименту доступних сполук типу I без суттєвих ускладнень процедури їх отримання.

Поставлена задача вирішується при здійсненні способу отримання 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетотіофенів загальної формули I, який полягає в тому, що 3-(2-гетарил)-2-кето-3-ціанопропіл етантіоати загальної формули III,



R = H, CH₃

де Het має наведені вище значення, у середовищі органічного розчинника обробляють основою. В ході реакції відбувається видалення ацетильного залишку та внутрішньомолекулярна циклізація за рахунок приєднання SH - групи за потрібним зв'язком нітрильної групи, що призводить до утворення 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетотіофенів. Як органічний розчинник використовується N,N-диметилформамід, а як основу - водний розчин аміаку або діалкіламіну (диметиламіну, діетиламіну, піперидину).

Винахід може бути проілюстровано нижченаведеними прикладами.

Загальна методика синтезу 2-аміно-3-гетарил-4(5H)кетотіофенів.

До розчину 0,002моль відповідного 3-(2-гетарил)-2-кето-3-ціанопропіл етантіоату в 5мл

N,N-диметилформаміду додали 0,004 моль водного розчину відповідної основи. Суміш залишили на 10-12 годин. Осад, що випав, відділили фільтруванням, промили водою та висушили.

Приклади 1, 3-8, 11, 14-18 - як основу використовували водний розчин аміаку або піперидину, 2, 9, 10, 12, 13, 19 - як основу використовували водний розчин аміаку, або диметиламіну або диетиламіну.

Приклад 1. 2-Аміно-3-(піридин-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_9H_8N_2S$ Вихід 78%, Т. топл. 182-183°C (з толуолу). Знайдено, % N 14,31; S 16,73. Розраховано, % N 14,57, S 16,68. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6 , Varian Mercury 400 з робочою частотою 400 МГц), δ , м.ч. 3,75 (2H, с.), 7,11 (1H, т.), 7,75 (1H, т.), 8,45 (1H, д, J=5,2Гц), 8,58 (1H, д, J=8,0Гц), 9,22 (1H, с.), 10,73 (1H, с.).

Приклад 2. 2-Аміно-3-(хінолін-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_{10}N_2OS$. Вихід 93 %, Т. топл. 278°C (з ДМФА). Знайдено, % N 11,73; S 13, 28. Розраховано, % N 11,56; S 13,34. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3300 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,80 (2H, с.), 7,48 (1H, т, J=7,6Гц), 7,69 (1H, т, J=7,6Гц), 7,87 (1H, д, J= 8,4Гц), 8,06 (1H, д, J = 8,4Гц), 8,28 (1H, д, J= 8,4Гц), 8,81 (1H, д, J=9,2Гц), 9,49 (1H, с.), 11,34 (1H, с.).

Приклад 3. 2-Аміно-3-(бензімідазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен $C_{11}H_9N_3OS$. Вихід 69%, Т.топл. 273°C (з бутанолу). Знайдено, % N 18,19; S 13,92. Розраховано, % N 18,17; S 13,86. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3350 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,92 (2H, с.), 7,12 (2H, т.), 7,52 (1H, д, J = 5,21Гц), 7, 61 (1H, д, J= 4,0Гц), 9,55 (1H, с.), 10,07 (1H, с.), 12,01 (1H, с.).

Приклад 4. 2-аміно-3-(1-метилбензімідазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{12}H_{11}N_3OS$. Вихід 72%, Т. топл. 256-257°C (з о-ксилолу). Знайдено, % N 17, 33, S 13,19. Розраховано, %N 17,13, S 13,07. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3300 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,82 (2H, с.), 3,95 (1H, с.), 7,20 (2H, т.), 7,55 (1H, д, J=7,2Гц), 7,59 (1H, д, J =6,8Гц), 8,65 (1H, с.), 8,9 (1H, с.).

Приклад 5. 2-аміно-3-(1-етилбензімідазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_{13}N_3OS$. Вихід 71%, Т. топл. 228°C (з бутанолу). Знайдено, % N 16,34, S 12,42. Розраховано, % N 16,2, S 12,36. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), 5, м.ч. 1,26 (3H, т.), 3,83 (2H, с.), 4,26 (2H, к.), 7,21 (2H, т.), 7,55 (1H, д, J=7,2Гц), 7,58 (1H, д, J=6,8Гц), 8,66 (1H, с.), 8,9 7 (1H, с.).

Приклад 6. 2-Аміно-3-(5,6-диметилбензімідазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_{13}N_3OS$. Вихід 51%, Т. топл. > 300°C (з ДМФА). Знайдено, %N 15,92, S 12,16. Розраховано, % N 16,20 S 12,36. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,89 (2H, с.), 2,28 (6H, с.), 7,30 (1H, с.), 7,35 (1H, с.), 9,48 (1H, с.), 10,07 (1H, с.), 11,77 (1H, с.).

Приклад 7. 2-Аміно-3-(бензімідазол-2-іл)-5-метил-4(5Н)кетотіофен. $C_{12}H_{11}N_3OS$. Вихід 55%, Т. топл. 215°C (з і-пропанолу). Знайдено, % N 17,

22, S 13, 15. Розраховано, % N 17,13, S 13,07. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 1,53 (3H, д, J=6,8Гц), 4,08 (1H, к.), 7,12 (2H, т, J=2,8Гц), 7,51 (1H, д, J=2,4Гц), 7,57 (1H, д, J=2Гц), 9,55 (1H, с.), 10,07 (1H, с.), 12,02 (1H, с.).

Приклад 8. 2-Аміно-3-(1-метилбензімідазол-2-іл)-5-метил-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_{13}N_3OS$. Вихід 52%, Т. топл. > 300°C (з бутанолу). Знайдено, % N 16,19, S 12, 27. Розраховано, % N 16,2, S 12,36. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 1,52 (3H, д, J=7,2Гц), 3,69 (3H, с.), 3,99 (1H, к.), 7,21 (2H, т.), 7,51 (1H, д, J = 6,8Гц), 7,58 (1H, д, J= 7,2Гц), 8,70 (1H,с.), 9,05 (1H, с.).

Приклад 9. 2-Аміно-3-(1,3-бензтіазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{11}H_8N_2OS_2$. Вихід 68%, Т. топл. > 300°C (з бутанолу). Знайдено, % N 11,34, S 26,02. Розраховано, % N 11,28, S 25,82. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,83 (2H, с.), 7,28 (1H, т, J=8Гц), 7,39 (1H, т, J=6,8Гц), 7,82 (1H, д, J =7,2Гц), 7,92 (1H, д, J = 7,2Гц), 9, 75 (1H, с.), 10,09 (1H, с.).

Приклад 10. 2-Аміно-3-0,3-бензоксозол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{11}H_8N_2O_2S$. Вихід 54%, Т. топл. > 300°C (з бутанолу). Знайдено, %N 12,11, S 13,85. Розраховано, % N 12,06, S 13,80. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1630 (CO); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,85 (2H, с.), 7,32 (2H, т, J=7,2Гц), 7,64 (1H, д, J=7,2Гц), 7,69 (1H,д, J=7,2гу), 9,47 (1H, с.), 9,77 (1H, с.).

Приклад 11. 2-Аміно-3-(4-(4-метилфеніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{14}H_{12}N_2OS_2$. Вихід 49%, Т. топл. > 300°C (з ДМФА). Знайдено, % N 9,82, S 22,35. Розраховано, % N 9,71, S 22,23. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1640 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 2,34 (3H, с.) 3,89 (2H, с.), 7,26 (2H, д, J= 8,4Гц), 7,75 (1H, с.), 7,90 (2H, д, J = 8,4Гц), 9,60 (1H,с.), 9,73 (1H, с.).

Приклад 12. 2-Аміно-3-(4-(4-хлорофеніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_9ClN_2OS_2$. Вихід 49%, Т. топл. > 300°C (з ДМФА). Знайдено, % N 9,15, S 20,78. Розрахованого N 9,07, S 20,72. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,90 (2H, с.), 7,50 (2H, д, J=8,4Гц), 7,90 (1H, с.), 8,07 (2H, д, J = 8,4Гц), 9,62 (2H, с.).

Приклад 13. 2-Аміно-3-(4-(4-бромфеніл)-1,3-тіазол-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_9BrN_2OS_2$. Вихід 62 %, Т. топл. > 300°C (з ДМФА). Знайдено, % N 8,02, S 18,21. Розрахованого N 7,93, S 18,15. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,90 (2H, с.), 7,61 (2H, д, J=8Гц), 7,91 (1H, с.), 8,01 (2H, д, J- 8,4Гц), 9,61 (2H,с.).

Приклад 14. 2-Аміно-3-(6-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-4(5Н)кетотіофен. $C_{13}H_{11}N_3O_2S$. Вихід 75%, Т. топл. > 300°C (з ДМФА). Знайдено, %N 15,43, S 11,82. Розрахованого N 15,37, S 11,73. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3500 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 2,41 (3H, с.), 3,97 (2H,с.), 7,59 (1H, д, J= 8Гц), 7,66 (1H, д, J- 8,8Гц), 7,85 (1H, с), 9,99

(1H,с.), 10,57 (1H, с), 12,31 (1H,с).

Приклад 15. 2-Аміно-3-(6,8-диметил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-4(5H)кетотіофен.

$C_{14}H_{13}N_3OS$. Вихід 75 %, Т. топл.> 300°C (з ДМФА). Знайдено, %N 14,73, S 11,30. Розраховано. % N 14,62, S 11,16. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 2,35 (3H,с.), 2,39 (3H,с.), 3,96 (2H,с.), 7,44 (1H, с.), 7,68 (1H, с.), 7,85 (1H, с). 10,11 (1H,с.), 10,48 (1H, с), 12,21 (1H,с).

Приклад 16. 2-Аміно-3-(6,7-диметокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-4(5H)кетотіофен.

$C_{14}H_{13}N_3O_4S$. Вихід 67%, Т. топл > 300°C (з ДМФА). Знайдено, %N 13,21, S 10,21. Розрахованого N 13,16, S 10,04. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 1620 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,85 (3H,с.), 3,90 (3H,с.), 3,95 (2H,с.), 7,35 (1H, с.), 7,37 (1H, с.), 9,93 (1H,с.), 10,55 (1H, с), 12,20 (1H,с).

Приклад 17. 2-Аміно-3-(6-флуоро-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-4(5H)кетотіофен.

$C_{12}H_8FN_3O_2S$. Вихід 58%, Т. топл. > 300°C. (з ДМФА). Знайденого N 15,25, S 11,5 8. Розрахованого N15,15, S 11,56. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 1640 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО-

d_6), δ , м.ч. 3,96 (2H, с.), 7,64 (1H, д, J =9,2Гц), 7,69 (1H, д, J = 7,6Гц), 7,84 (1H, с.), 9,99 (1H, с.), 10,46 (1H, с), 12,41 (1H, с).

Приклад 18. 2-Аміно-3-(6-хлоро-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-4(5H)кетотіофен.

$C_{12}H_8ClN_3O_2S$. Вихід 61%, Т. топл.> 300°C (з ДМФА). Знайдено, %N 14,45, S 11,02. Розрахованого N14,31, S 10,91. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3350 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,97 (2H, с.), 7,70 (1H, д, J = 9,2Гц), 7,78 (1H, д, J = 7,6Гц), 7,94 (1H, с.), 9,95 (1H,с.), 10,46 (1H, с). 12,43 (1H,с).

Приклад 19. 2-Аміно-3-(7-хлоро-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-4(5H)кетотіофен.

$C_{12}H_8ClN_3O_2S$. Вихід 58%, Т. топл.> 300°C (з ДМФА). Знайдено, %N 14,27, 811,12. Розрахованого N14,31, S 10,91. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3350 (NH), 1630 (C=O); ЯМР 1H (у ДМСО- d_6), δ , м.ч. 3,99 (2H, с.), 7,41 (1H, д, J =8,4Гц), 7,98 (1H, с.), 8,01 (1H,д, J = 8,4Гц), 10,05 (1H, с.), 10,50 (1H, с), 12,9 (1H, с.).