

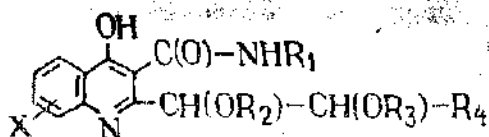


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

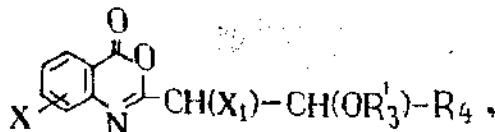
(21) 4027833/23-04
(22) 23.07.86
(31) 8511389
(32) 25.07.85
(33) FR
(46) 07.08.90. Бюл. № 29
(71) Руссель-Юклаф (FR)
(72) Франсуа Клеменс, Одиль Ле Мартре
и Франсуаз Дельвалле (FR)
(53) 547.781.785.07 (088.8)
(56) Эльдерфилд Р. Гетероциклические
соединения. Т.11. М.: ИЛ. 1954,
с.41.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
4-ОКСИХИОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
(57) Изобретение касается гетероцик-
лических веществ, в частности произ-
водных 4-оксихинолинкарбонической кис-
лоты общей ф-лы



где X - 8-CF₃ или 7-галоген; R₁ -
тиазолил; R₂ и R₃ - одинаковые или
разные - H, C₁-C₄-алкил, -C(O)-R₅
при R₅ - C₁-C₄-алкил или арил или
(R₂+R₃) - остаток ацетонида, R₄ - C₁-C₄-
алкил, обладающих болеутоляющей и
противовоспалительной активностью,

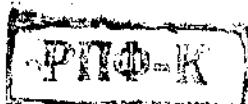
что может быть использовано в меди-
цине. Цель - создание новых более
активных веществ указанного класса.
Синтез ведут последовательной обра-
боткой соединения общей ф-лы



где X и R₄ - см. выше, X₁ - галоген;
R₁ - C₁-C₄-алкил, соединением ф-лы
CH₃-C(O)-NHR₁, где R₁ - см. выше,
щелочным агентом (для циклизации),
трет-бутилатом калия (повторная цик-
лизация) в среде органического раст-
ворителя, кислотой для получения сое-
динения с R₂-H и R₃ - C₁-C₄-алкил,
и его выделением или превращением R₃
в водород, который может быть превра-
щен в простой или сложный эфир одной
или двух гидроксильных групп, или об-
работкой ацетоном в присутствии кис-
лого агента получают соответствующий
ацетонид, или обработкой кислотой
R₅-C(O)-OH с выделением целевого про-
дукта. Новые соединения активны при
артритах в большей степени, чем из-
вестный индометацин, и являются ма-
лотоксичными веществами. Так, эти ве-
щества в 40 раз лучше переносятся,
чем индометацин, и в 20 раз лучше,
чем пироксикам.

Изобретение относится к способу
получения новых производных 4-окси-
хинолинкарбонической кислоты, обладаю-

щих болеутоляющими и противовоспалительными свойствами при хронических
воспалениях.



Цель изобретения - синтез новых соединений ряда 4-оксихинолинкарбоновых кислот, по своим противозоопа-
лительным свойствам превосходящих
применяемый препарат индометацин.

Пример 1. 4-Гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-N-(2-тиазолил)-8-(трифторметил)-3-хинолинкарбоксамид.

Стадия А: 2-[(2-хлор-3-метокси-1-оксопропил)амино]-β-оксо-N-(2-тиазолил)-3-трифторметилбензолпропана-
мид.

При 0°C вводят 350 см³ н-бутиллития в растворе в гексане в суспензию 34 г 2-ацетиламинотиазола в 1100 см³ тетрагидрофурана. Охлаждают до -70-75°C и прибавляют раствор 36,78 г 2-(1-хлор-2-метоксиэтил)-8-трифторметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она - про-
дукта, полученного исходя из 2-хлор-3-метоксипропановой кислоты и 2-амино-3-трифторметилбензойной кислоты в 250 см³ тетрагидрофурана.

Полученный раствор выливают в водный раствор соляной кислоты, экстрагируют эфиром, промывают 1 н. соляной кислотой, водой, сушат, концентрируют под уменьшенным давлением.

Полученный остаток превращают в тесто в эфире, отсасывают, промывают эфиром, сушат под уменьшенным давлением и получают 33,35 г целевого продукта, плавящегося при 190°C.

Найдено, %: С 45,6; Н 3,4; N 9,0; F 12,4; Cl 7,8; S 7,8.

С₁₇H₁₅N₃O₄F₃SCl (449,845)

Вычислено, %: С 45,39; Н 3,36; N 9,34; F 12,67; Cl 7,88; S 7,13.

Стадия В: 2-(1-хлор-2-метоксиэтил)-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамид.

В течение 30 мин нагревают с рефлюксом 33,35 г продукта стадии А и 10 г диметиламинопиридина в 300 см³ тетрагидрофурана.

Охлаждают до комнатной температуры, выливают в смесь воды и 2 н. раствора соляной кислоты, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, промывают, сушат и концентрируют под уменьшенным давлением. Остаток сгущают в эфире, отсасывают, промывают, сушат при 60°C под уменьшенным давлением и получают 28,2 г целевого продукта, плавящегося при 186°C.

Стадия В: 1,3-дигидро-3-(метокси-метил)-1-[(2-тиазолил)имино]-5-трифторметилфуоро-(3,4 б)-хинолин-9-ол.

В течение 30 мин нагревают с рефлюксом 23,9 г продукта стадии Б и 7,7 г третбутилата калия в 550 см³ диоксана. Диоксан удаляют под уменьшенным давлением, остаток забирают в смесь воды и 2 н. раствора соляной кислоты, нерастворимое вещество экстрагируют смесью этилового эфира уксусной кислоты и тетрагидрофурана (80 - 20). Органический слой промывают водой и соединяют водные слои.

Водный слой нейтрализуют прибавкой водного раствора (насыщенного) бикарбоната натрия, экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, промывают водой, сушат и концентрируют под уменьшенным давлением. Получают 22 г целевого продукта.

Стадия Г: 4-гидрокси-2-(1-гидрокси-3-метоксиэтил)-N-(2-тиазолил)-8-(трифторметил)-3-хинолин карбоксамид.

При комнатной температуре перемешивают 16 ч раствор, содержащий 22 г продукта стадии В, 70 см³ воды, 130 см³ концентрированной соляной кислоты.

Полученный осадок отсасывают, промывают его водой, забирают его в 200 см³ воды, экстрагируют смесью этилового эфира уксусной кислоты и тетрагидрофуран (50 - 50), органический слой промывают водой, сушат, концентрируют под уменьшенным давлением и получают 15 г продукта, который очищают хроматографическим способом на двуокиси кремния под давлением (элюант: этиловый эфир уксусной кислоты). Получают 12,5 г продукта, который сушат в эфире, отсасывают, промывают эфиром, сушат под уменьшенным давлением при 100°C.

Получают 11,83 г целевого продукта, плавящегося при 216 - 218°C.

Найдено, %: С 49,5; Н 3,4; N 10,2; F 13,9; S 7,7.

С₁₇H₁₄O₄N₃F₃S (413,384)

Вычислено, %: С 49,39; Н 3,41; N 10,16; F 13,76; S 7,76.

Пример 2. 2-(1,2-Дигидрокси-этил)-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамид.

В инертной атмосфере медленно вводят 6,7 см³ иодида триметилсилана в смесь, содержащую 6,5 г продукта при-

мера 1 и 120 см³ ацетонитрила, перемешивают 16 ч при комнатной температуре, выливают на 400 см³ воды, содержащей 50 см³ бисульфата натрия.

Перемешивают 45 мин при комнатной температуре полученную суспензию, прибавляют 100 см³ этилового эфира, перемешивают 30 мин, отсасывают, промывают водой и сушат под уменьшенным давлением при 75°C в течение 16 ч. Получают 5,9 г продукта, которые растворяют в 75 см³ диметилформамида, отфильтровывают, к фильтрату прибавляют эфир, лежнят, отсасывают полученные кристаллы, промывают эфиром, сушат при 120°C под уменьшенным давлением и получают 4,86 г целевого продукта, плавящегося при 255°C.

Найдено, %: С 48,0; Н 3,0; N 10,4; F 14,1; S 8,0.

$C_{16}H_{10}N_3F_3O_4S$ (339,356)

Вычислено, %: С 48,12; Н 3,03; N 10,52; F 14,27; S 8,03.

Пример 3. 2-(1,2-Дигидроксипропил)-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамида.

Стадия А: β-оксо-2[(1-оксо-2-бутенил)-амино]-N-(2-тиазолил)-3-трифторметил бензол пропанамид.

Действуют, как указано в стадии А примера 1, но исходя из 19,44 г 2-ацетиламинотиазола и 17,3 г 2-(1-пропенил)-8-трифторметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она. Получают 19,03 г целевого продукта, плавящегося при 206 - 208°C.

Стадия В: 4-гидрокси-2-(1-пропенил)-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолин карбоксамида.

17,5 г продукта стадии А в растворе в 175 см³ диметилацетамида прибавляют к смеси, содержащей 2,11 г гидрида натрия в 50%-ной дисперсии в масле и 100 см³ диметилацетамида. Нагревают до 120°C и выдерживают при этой температуре 30 мин.

Охлаждают раствор, затем выливают его на смесь воды и 2 н. соляной кислоты. Отсасывают полученный осадок, промывают его водой, сушат его при 80°C под уменьшенным давлением и получают 16,7 г целевого продукта, плавящегося при 265°C.

Стадия В: 1-(1,2-дигидроксипропил)-4-гидрокси-N-(2-тиазоли)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамида.

В инертной атмосфере при 0°C перемешивают 1 ч смесь, содержащую 12,2 г

продукта стадии В в 300 см³ хлористого метилена, 9,16 г хлористого метилбензиламмония и 6,32 г перманганата калия.

Прибавляют 150 см³ ледяной воды, а затем 150 см³ раствора бисульфид натрия, отсасывают полученное нерастворимое вещество, промывают его водой, частично растворяют его в тетрагидрофуране.

Сушат органический раствор, концентрируют его под уменьшенным давлением и получают 5,8 г сырого продукта, который растворяют в теплом диметилформамиде. Полученный раствор фильтруют, концентрируют его до ~40 см³, прибавляют 60 см³ этилового эфира, лежнят, отсасывают кристаллы, промывают их эфиром, сушат их при 100°C под уменьшенным давлением. Полученный продукт растворяется в тетрагидрофуране.

Фильтруют, концентрируют под уменьшенным давлением, сгущают остаток в этиловом эфире уксусной кислоты, отсасывают, промывают, сушат при 100°C под уменьшенным давлением и получают 3,04 г целевого продукта, плавящегося при 275°C.

Найдено, %: С 49,3; Н 3,3; N 10,1; F 14,1; S 7,8.

$C_{17}H_{14}N_3O_4F_3S$ (413,384)

Вычислено, %: С 49,39; Н 3,41; N 10,16; F 13,79; S 7,76.

Пример 4. 2-[1,2-Бис-(1-оксопропокси)этил]-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамида.

При 20°C смешивают 2,15 г полученного в примере 2 продукта, 70 см³ хлористого метилена и 0,96 см³ пропионовой кислоты. По истечении 5 мин прибавляют 2,9 г дициклогексилкарбодиимида, а затем 2,4 г диметиламинопиридина и выдерживают при перемешивании 1 ч 30 мин. Фильтруют, промывают фильтрат насыщенным водным раствором карбоната натрия, водным раствором соляной кислоты, а затем водой. Сушат, упаривают досуха и остаток перекристаллизуют в ацетонитриле. Получают 1,34 г целевого продукта.

Т.пл. = 206°C.

Найдено, %: С 51,7; Н 3,9; N 8,1; S 6,2; F 11,1.

$C_{22}H_{20}F_3N_3O_6S$ (511,479)

Вычислено, %: С 51,66; Н 3,94; N 8,22; S 6,27; F 11,14.

Пример 5. 2-[2-Метокси-1-(1-оксопропокси)этил]-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолин-карбоксамид.

Действуют согласно способу, описанному в примере 4, употребляя на исходе 2 г продукта, полученного в примере 1. 0,4 см³ пропионовой кислоты, 1,2 г дициклогексилкарбодимида и 0,3 г диметиламинопиридина. После кристаллизации в этиловом эфире уксусной кислоты получают 1 г целевого продукта. Т.пл. 190°C.

Найдено, %: C 51,5; H 4,0; F 11,9; N 8,9, S 6,5.

$C_{21}H_{18}F_3N_3O_5S$ (469,442)

Вычислено, %: C 51,17; H 3,87, F 12,14; N 8,95; S 6,83.

Пример 6. 2-[1,2-(Дибензоил-окси)этил]-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамид.

Действуют согласно способу, описанному в примере 4, исходя из 0,5 г полученного в примере 2 продукта, 0,37 г бензойной кислоты, 0,67 г дициклогексилкарбодимида и 0,075 г диметиламинопиридина. Получают 0,8 г сырого продукта, который растворяют в 15 см³ тетрагидрофурана. Прибавляют 0,3 см³ 5,7 н. раствора соляной кислоты в этаноле. Образованные кристаллы отсасывают и растворяют в смеси этилового эфира - воды. Экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты, сушат и концентрируют досуха. Остаток растворяют в тетрагидрофуране, прибавляют этиловый эфир, охлаждают до 0°C в течение 2 ч, отсасывают кристаллы и сушат их. Получают 0,33 г целевого продукта. Т.пл. 240°C.

Найдено, %: C 59,2; H 3,2; N 6,9; F 9,6; S 5,4.

$C_{30}H_{26}F_3N_3O_6S$ (607,568)

Вычислено, %: C 59,31, H 3,32; N 6,91; F 9,38; S 5,28.

Пример 7. 2-[1,2-(Диацетилокси)этил]-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамид.

Действуют согласно способу, который описан в примере 4, исходя из 2 г полученного в примере 2 продукта, 0,7 см³ уксусной кислоты, 2,7 г дициклогексилкарбодимида и 0,3 г диметиламинопиридина. Получают 0,9 г сырого продукта, содержащего малое количество дициклогексилмочевины, которую удаляют промыванием тетрагидрофураном, перекристаллизацией в ди-

метилформамиде, а затем образованием хлоргидрата в тетрагидрофуране, к которому прибавляют этанолового раствора соляной кислоты. После перекристаллизации в уксусной кислоте получают 0,38 г целевого продукта. Т.пл. 270°C.

Найдено, %: C 49,4; H 3,2; N 8,4; F 11,9, S 6,8.

$C_{20}H_{16}F_3N_3O_6S$ (483,432)

Вычислено, %: C 49,69; H 3,34; N 8,69; F 11,79; S 6,63.

Пример 8. 2-(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-8-трифторметил-3-хинолинкарбоксамид.

3 г полученного в примере 2 продукта вводят в суспензию в 80 см³ ацетона. Нагревают с рефлюксом, а затем прибавляют 0,3 г паратолуолсульфоновой кислоты и выдерживают рефлюкс в течение 5 ч. Охлаждают до 20°C, отсасывают и сушат кристаллы под уменьшенным давлением. Растворяют в 100 см³ тетрагидрофурана, нагревая до 40°C, фильтруют, концентрируют до половины объема, охлаждают до 20°C и прибавляют этиловый эфир. Отсасывают кристаллы, промывают их этиловым эфиром и сушат. Получают 1,2 г целевого продукта. Т.пл. 250°C.

Найдено, %: C 51,8; H 3,5; N 9,4; F 12,8; S 7,1.

$C_{19}H_{16}F_3N_3O_4S$ (439,417)

Вычислено, %: C 51,94; H 3,67; N 9,56; F 12,97; S 7,30.

Пример 9. 4-Гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-N-(2-тиазолил)-7-хлор-3-хинолинкарбоксамид.

Стадия А:

2-[(2-хлор-3-метокси-1-оксопропил)-амино]-β-оксо-N-(2-тиазолил)-4-хлорбензолпропанамид.

Действуют как и в стадии А примера 1, исходя из 2-(1-хлор-2-метоксиэтил)-7-хлор-4Н-3,1-бензоксазин-4-она. Т.пл. 82°C. Получают целевой продукт, плавящийся при 180°C с выходом 76%.

Стадия В: 2-(1-хлор-2-метоксиэтил)-4-гидрокси-N-(2-тиазолил)-7-хлор-3-хинолинкарбоксамид.

Действуют как и в стадии В примера 1. Продукт употребляется для следующей стадии без его выделения.

Стадия В: 1,3-дигидро-3-(метоксиметил)-1-[(2-тиазолил)-имино]-6-хлорфурано-[3,4-б]-хинолин-9-ол.

Действуют аналогично способу, описанному в стадии В примера 1 без промежуточного выделения хинолина стадии В. Реакцию ведут с рефлюксом с тетрагидрофураном в течение 24 ч. Получают целевой продукт с выходом в 65%. Т.пл. > 270°C.

Стадия Г: 4-гидрокси-2-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)-N-(2-тиазолил)-7-хлор-3-хинолинкарбоксамид.

Действуют аналогично способу, описанному в стадии Г примера 1, выдерживая при перемешивании в 6 н. соляной кислоте 36 ч. Получают целевой продукт. Т.пл. > 270°C.

Предложенный продукт по крайней мере в 40 раз лучше переносим, чем индометацин, и в 20 раз лучше, чем пироксикам.

Фармакологическое изучение.

Противовоспалительная активность: наведенный хронический артрит (профилактическое лечение).

Инъекция адьюванта типа Freund, вызывающего артрит, в заднюю лапу вызывает у крысы быстрое появление первичного воспалительного заболевания в этой лапе, затем после времени скрытого периода 13 - 15 дн возникает вторичный артрит, приобретенный другой задней лапой. Тест осуществляют на самцах крыс в возрасте 42 - 50 дн, которые получают внутривенную инъекцию 0,1 мл адьюванта типа Freund (суспензия в вазелиновом масле 6 мг на мл умерщвленных *Mycobacterium butyricum*).

Животные получают изучаемый продукт перорально, начиная со дня 0 (день инъекции адьюванта) вплоть до дня накануне умерщвления животных для опытов, осуществляемых в день 17. Артритные контрольные животные, нормальные (здоровые) контрольные животные получают только эксципиент. Кри-

териями оценки активности изучаемых веществ являются увеличение объема задних, в которые произведена инъекция (первичное и вторичное воспаление) и в которые не произведена инъекция (вторичное воспаление) лап по отношению к среднему объему соответствующих лап контрольных животных.

Определяют DA_{50} , т.е. дозу, которая снижает на 50% увеличение объема задних лап обработанных животных по сравнению с контрольными животными.

Найденные величины DA_{50} составляют около 2, 0,7, 3, 1 и 5 мг/кг соответственно для продуктов примеров 1 - 5.

Найденные значения DA_{50} соответственно для индометацина и пироксикама составляют 0,6 и 0,8 мг/кг.

Желудочный ulcerогенный эффект.

Эффект исследуют на самках крыс весом 120 - 150 г при водной диете начиная с 24 ч с момента обработки и распределяя их по блокам.

Продукты вводят перорально. Спустя 7 ч животных умерщвляют, и их желудки, вскрытые по большой кривизне, промывают изотоническим раствором хлорида натрия и расширяют путем обтирания ватным тампоном, пропитанным тем же самым раствором.

Значительность язвенных поражений по числу и высоте оценивают согласно шкале 0-3 двумя постоянными наблюдателями обработок: оценка 1 указывает на наличие подлинной язвы или нескольких точкообразных изъязвлений.

Для того, чтобы также учитывать процент крыс, имеющих язвы (степень изъязвления) выше 0,5: оценка, которой приписывается гиперемии или пегетии, часто встречающимся у контрольных животных, взятых натошак, индекс изъязвления рассчитывается для каждой группы согласно формуле

$$\frac{\text{степень изъязвления} \times \text{число крыс, имеющих язву}}{\text{число крыс}} \times 100.$$

Доза, соответствующая индексу изъязвления 100 или ДИ 100 определяется графически (индекс изъязвления максимум составляет 300)

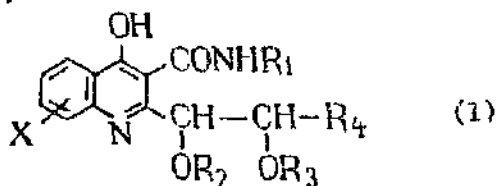
Продукт примера 2 ДИ 100 мг/кг > 200

Индометацин 5

Пироксикам 9

Полученные соединения малотоксичны.

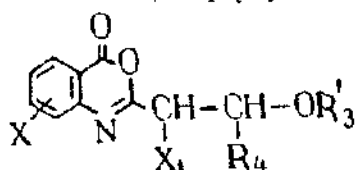
Формула изобретения
Способ получения производных 4-оксихинолинкарбоновой кислоты общей формулы



где X - трифторметил в положении 8
или галоген в положении 7,
R₁ - тиазолил;
R₂ и R₃ - одинаковые или различ-
ные и означают водород,
C₁-C₄-алкил или $\begin{smallmatrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ - R₅,

где R₅ - C₁-C₄-алкил или
арил, или R₂ и R₃ образуют
остаток ацетонида;

R₄ - водород или C₁-C₄-алкил,
отличающийся тем, что
соединение общей формулы



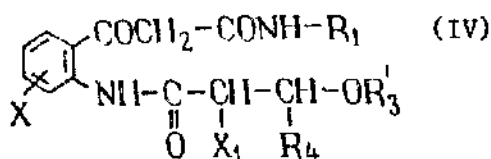
(II)

где X и R₄ имеют указанные значения;
R₃ - C₁-C₄-алкил;
X₁ - галоген,

подвергают взаимодействию с соедине-
нием формулы

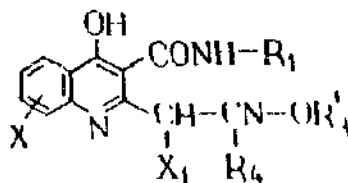


где R₁ имеет указанные значения,
и полученное соединение общей форму-
лы



(IV)

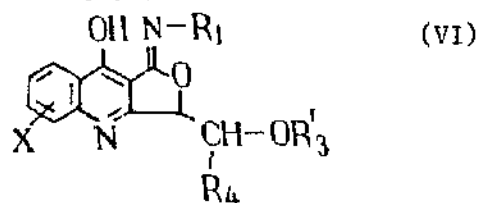
где X, R₁, X₁, R₃, R₄ имеют указанные
значения,
подвергают циклизации в присутствии
щелочного агента с образованием сое-
динения общей формулы



(V)

где X, R₁, X₁, R₄, R₃ имеют указанные
значения,

которые циклизуют в присутствии трет-
-бутилата калия в среде органическо-
го растворителя с получением соедине-
ния общей формулы



(VI)

15 где X₁, R₁, R₃, R₄ имеют указанные
значения,

которые обрабатывают либо кислотой
для получения соединения формулы (I),
где X, R₁ и R₄ имеют указанные значе-

20 ния, R₅ - водород, R₃ - C₁-C₄-алкил,
с выделением целевого продукта или с
превращением соединения формулы (I),
где R₃ - C₁-C₄-алкил, в соединение
формулы (I), где R₃ - водород, с вы-

25 делением целевого продукта или с пре-
вращением соединения формулы (I), где
R₃ - C₁-C₄-алкил, в соединение форму-
лы (I), где R₃ - водород, с выделе-

30 нием целевого продукта или с превра-
щением в простой или сложный эфир од-
ной или двух гидроксильных групп
для получения соединений формулы (I),
где R₂ и/или R₃ - одинаковые или раз-

35 ные и означают C₁-C₄-алкил, арил или
группу $\begin{smallmatrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{smallmatrix}$ - R₅, с выделением целево-

40 го продукта или, при необходимости,
соединение формулы (I), где R₂ и R₃ -
водород, обрабатывают ацетоном в при-
сутствии кислого агента для получе-

45 ния соответствующего ацетонида, или
с обработкой кислотой формулы R₅-COOH
для получения соединений формулы (I),
где X, R₁, R₄ имеют указанные значе-

с выделением целевого продукта.

Редактор В.Данко Составитель Г. Жукова
Техред Л.Олейник Корректор М. Максимизинец

Заказ 2266 Тираж 323 Подписное
ГЦИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101