



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2021 00277

(22) Data de depozit: 25/05/2021

(41) Data publicării cererii:
29/11/2022 BOPI nr. 11/2022

(71) Solicitant:
• INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF
BUCUREȘTI, CALEA VITAN NR.112,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• PINTILIE LUCIA, INTRAREA VORONEȚ
NR.14, BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;
• ALBULESCU RADU NICOLAE AUREL,
STR. ROȘIA MONTANĂ NR. 6, BL. 07,
SC.C, ET. 2, AP. 125, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;

• NEAGU GEORGETA,
STR.MUNȚII MEHEDIŢI NR.4, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• ALBULESCU ADRIAN,
STR. GHEORGHE LAZĂR, NR.6, CORP B,
AP.5, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• TERCHESCU IULIAN, BD.M.
KOGĂLNICEANU, NR.98, SAT GUGEȘTI,
COMUNA GUGEȘTI, VN, RO;
• MILITARU IOANA, CALEA DOFTANEI,
NR.3, BL.17G, ET.1, AP.7, CÂMPINA, PH,
RO

(54) DERIVAȚI DE CHINOLONĂ CU ACTIVITATE
ANTITUMORALĂ

(57) Rezumat:

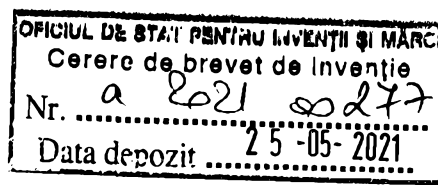
Invenția se referă la derivați de acid chinolin-3-carboxilic cu acțiune citotoxică și antiproliferativă, utilizați pentru prepararea unui medicament antitumoral. Derivații, conform invenției, au formula generală I, în care R₆,

este un atom de fluor sau hidrogen, R₇ este 4-metil-piperidinil sau morfolinil.

Revendicări: 5

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





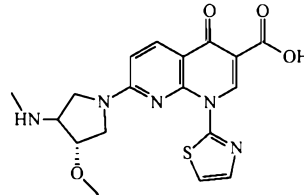
Derivati de chinolona cu activitate antitumorală

Invenția se referă la derivati cu structura chinolonica cu activitate antitumorală și procedee de preparare al lor.

În practica medicală sunt utilizați un număr mare de agenți antimicrobieni cu structura chinolonica, unii dintre ei fiind considerați de specialiștii farmacologi ca medicamente de primă necesitate în terapia antiinfecțioasă umană și veterinară. Chinolonele prezintă un spectru larg și o activitate antibacteriană puternică. Ele se caracterizează printr-o farmacocinetică ce permite utilizarea lor în toate infecțiile localizate.

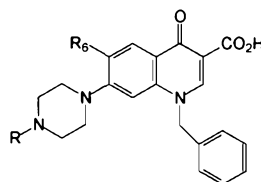
În ultimul timp, studiile farmacologice au dovedit că chinolonele posedă și alte activități biologice: activitate antitumorală, activitate antimicobacteriană, activitate antivirală pe virusul herpes, în inhibarea bolilor neurovegetative, a infecțiilor ischemice și în stocarea produselor alimentare (datorită proprietăților bactericide).

Primul derivat din clasa chinolonelor cu activitate antitumorală este Voreloxin : acid (+)-1,4-dihidro-7-(3S,4S)-3-metoksi-4-(metil amino)-1-pirrolidinil-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridine-3-carboxilic (US 2017/0035741)



Voreloxin

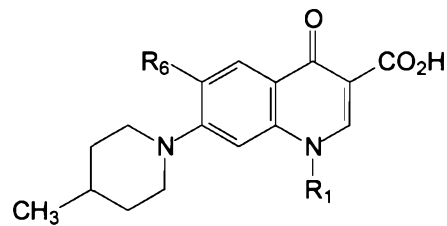
Se cunosc și derivații substituiți ai acizilor 1-benzil-chinolin-3-carboxilici definiți prin structura generală :



în care substituenții au diferite semnificații; R = H, alchil, R₆ = halogen, care prezintă activitate antibacteriană atât împotriva bacteriilor gram-pozitive cât și a celor gram-negativ [Koga H.;

Itoh A.; Murayama S.; J.Med. Chem. ,1980,23, 1358-1363; Bouzard D.; Di Cesare P.;J.Med.Chem., 1989,32, 537-542]

Se cunosc, de asemenea derivatii substituiti ai acizilor 7-(4-metil-piperidinil)-chinolin-3-carboxilici definiti prin structura generala:

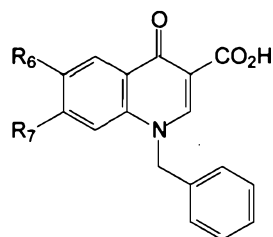


in care substituentii au diferite semnificatii; R₆ este F, Cl, H, metil iar R₁ este alil, izopropil sau benzil si un procedeu de preparare a lor [L. Pintilie si altii, BiotehnoLett.,2003,8(2), 1200; L. Pintilie si altii, Roumanian Biotehnological Letters., 2003 , 8(3), 1303-1309, L. Pintilie si altii, Roum. BiotehnoLett.,2003,8(2),1215, L. Pintilie si altii, RO 134117A2 /29.05.2020]

Problema tehnica pe care isi propune sa o rezolve prezenta inventie consta in obtinerea unor derivati de acid chinolin-3-carboxilic cu activitate antitumorală.

Solutia propusa consta intr-un grup de derivati de acid chinolin-3-carboxilic cu substitutie specifica avand activitate antitumorală.

Prezenta inventie largeste gama derivatilor de acid chinolin-3-carboxilic cu activitate antitumorală cu noi compusi care corespund formulei generale I:

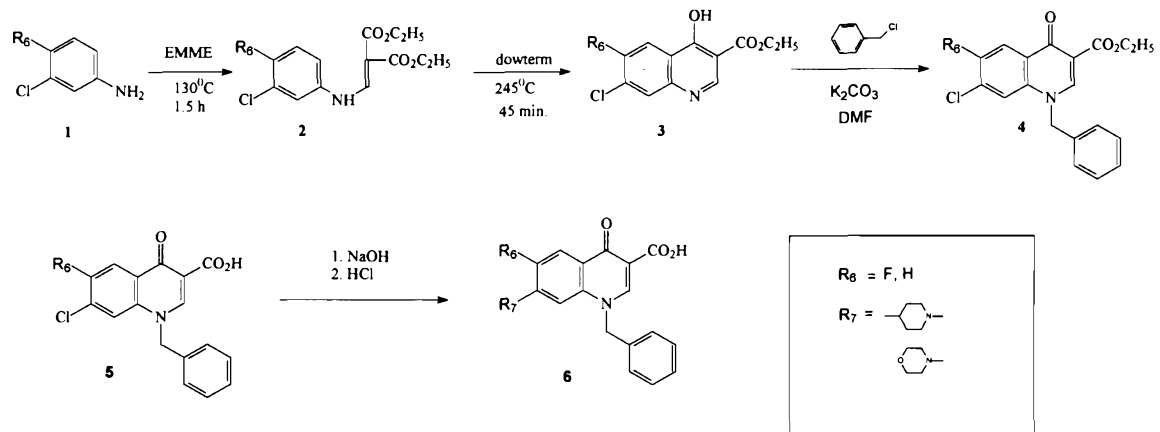


I

in care: R₆ este un atom de fluor sau hidrogen, R₇ este 4-metil-piperidinil, morfolinil

Acesti derivati se prepara prin metoda Gould-Jacobs – schema de Reactii Nr.1. care consta in reactia de condensare a 3-substituit/nesubstituit-4-cloro-anilinei (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130⁰C, timp de 1,5 ore si ciclizarea anilinetilomalonatului (2) obtinut in dowterm la 240-250⁰C, timp de 45 minute. Intermediarul (3) (esterul etilic al acidului 6- substituit/nesubstituit-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-

3carboxilic) este supus in continuare reactiei de alchilare cu clorura de benzil, in prezenta de carbonat de potasiu si in mediu de N,N-dimetilformamida. Esterul etilic (4) este supus in continuare, unei reactii de hidroliza, iar acidul chinolin-3carboxilic (5) in urma unor reactii de substitutie regiospecifica a clorului din pozitia 7 conduce la compusii (6).



Schema de reactii Nr.1

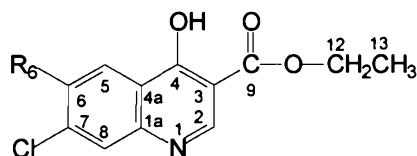
Exemplul 1: Sinteza esterului etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (6FQE)

Solutia formata din 0,35 moli 3-cloro-4-fluoro-anilina (53,6 g) si 0,35 moli etoximetilenmalonatul de etil (75,7 g) se incalzeste timp de 1,5 ore, sub agitare, la temperatura de 130°C, cu indepartarea concomitenta a alcoolului etilic rezultat in urma reactiei de condensare. [(3-cloro-4-fluoro-anilino)-metilen]-malonatul de dietil rezultat, fara a fi separat din masa de reactie, se toarna peste 250 ml Dowterm incalzit la 245°C. Se incalzeste amestecul de reactie, sub agitare intensa, timp de 45 de minute, la aceeasi temperatura, cand are loc si indepartarea alcoolului etilic rezultat in urma reactiei de condensare. Se raceste la 20°C si se filtreaza precipitatul format, care se spala cu acetona si se usuca. Se obtin 75,5 g ester etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (p.t. = 308-311 °C; randamentul global = 80 %).

Prin acelasi procedeu s-a preparat si urmatorul compus:

Exemplul 1a: Esterul etilic al acidului 7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (HQE) : p.t. = 310-312 °C; randamentul global = 85 %.

Tabel 1 Esterul etilic al acidului 6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (3)



Compus	R ₆	RMN spectra	IR spectra	p.t. °C	Rand. %
6FQE	F	¹ H-RMN(dms _o -d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.63(s, 1H, H-2); 7.97(d, 1H, H-5, ³ J(¹⁹ F- ¹ H)=9.6 Hz); 7.87(d, 1H, H-8, ⁴ J(¹⁹ F- ¹ H)=6.3 Hz); 4.23(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).	FT-IR(solid in ATR, ν cm ⁻¹): 3154m; 3099s; 2984m; 2907w; 1691vs; 1610vs; 1551s; 1530s; 1470s; 1379m; 1358m; 1293m; 1271m; 1251m; 1219w; 1190m; 1170m; 1104w; 1036m; 968w; 934w; 901w; 855w; 828w; 800m; 770w; 734w; 655w; 621w; 555w.	308-313	80
HQE	H	¹ H-RMN(dms _o -d ₆ , δ ppm, J Hz): 8.60(s, 1H, H-2); 8.15(d, 1H, H-5, 8.5); 7.68(d, 1H, H-8, 1.7); 7.44(dd, 1H, H-6, 1.7, 8.5); 4.22(q, 2H, H-12, 7.1); 1.28(t, 3H, H-13, 7.1).	FT-IR(solid in ATR, ν cm ⁻¹): 3102s; 2981s; 2904m; 1694vs; 1611vs; 1588m; 1548s; 1528s; 1461m; 1401w; 1378m; 1350m; 1291m; 1270m; 1194s; 1140m; 1106w; 1076m; 1031w; 937w; 910w; 887w; 855w; 830w; 788s; 751w; 678w; 623w; 513w.	310-312	85

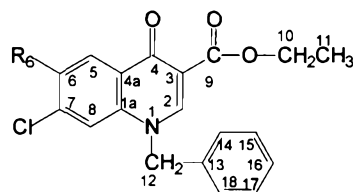
Exemplul 2: Sinteza esterului etilic al acidului 1-benzil-6-fluoro-7-cloro -1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6FBzQE)

Se incalzeste, sub agitare un amestec format din N,N-dimetilformamida – 300 ml, ester etilic al acidului 6-fluoro-7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (6FQE) (13,47 g, 0,05 moli), si carbonat de potasiu (17,62 g ; 0,125 moli) sub agitare timp de 1 ora la 100°C, dupa care se raceste la 80°C. Se adauga apoi clorura de benzil (31,64 G ; 0,25 moli) si se incalzeste masa de reactie sub agitare la 100°C, timp de 4 ore. La sfarsitul regimului, masa de reactie se raceste sub agitare la 20°C, dupa care se dilueaza cu 500 ml apa, se aduce la pH 4-4,5 prin picurare de acid acetic, se filtreaza si se spala cu apa. Produsul umed obtinut, dupa uscare, se recrystalizeaza din N,N-dimetilformamida. Se obtin 11,44 g produs pur (p.t. 203,4-208,3°C; randament global reactie + purificare 63,6 %).

Prin acelasi procedeu s-a preparat si urmatorul compus:

Exemplul 2a: Esterul etilic al acidului 1-benzil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HBzQE): p.t.= 167-171 °C; randamentul global = 57,65 %.

Tabel 2 Esterul etilic al acidului 1-benzil-6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (4)



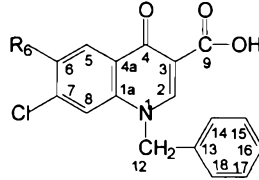
Compus	R ₆	RMN spectra	IR spectra	p.t. °C	Rand. %
6FBzQE	F	¹ H-NMR(500MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): 8.56(s, 1H, H-2); 8.21(d, 1H, H-5, J(F-H ⁵)=9.0); 7.17(dd, 2H, H-14, H-18, 2.2, 8.1); 7.44÷7.35(m, 4H, H-8, H-15, H-16, H-17); 5.36(s, 2H, H-12); 4.38(q, 2H, H-10, 7.0); 1.40(t, 3H, H-11, 7.0). ¹³ C-NMR(125MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 172.76(d, C-4, J(F-C ⁴)=2.3 Hz); 165.15(C-9); 155.49(d, C-6, J(F-C ⁶)=249.8 Hz); 135.77(d, C-1a, J(F-C ^{1a})=2.3 Hz); 133.38(C-13); 129.44(d, C-4a, J(F-C ^{4a})=4.5 Hz); 127.14(d, C-7, J(F-C ⁷)= 21.3 Hz); 111.02(C-3); 149.83(C-2); 129.57(C-15, C-17); 128.95(C-16); 126.07(C-14, C-18); 118.98(d, C-8); 114.09(d, C-5, J(F-C ⁵)=22.8 Hz); 61.13(C-10); 57.68(C-12); 14.36(C-11)	FT-IR(ATR in solid, v cm ⁻¹): 3052w; 2981w; 2930w; 1716vs; 1605s; 1546m; 1475vs; 1378m; 1302m; 1264w; 1215m; 1159m; 1093m; 1034m; 901w; 807w; 724m; 703w.	203.4-208,3	63,6
HBzQE	H	¹ H-NMR(500MHz, CDCl ₃ , δ ppm, J Hz): 8.54(s, H, H-2); 8.41(d, 1H, H-5, 8.6); 7.37(s, 1H, H-8); 7.43÷7.28(m, 3H, H-15, H-16, H-17); 7.16(dd, 2H, H-14, H-18, 2.2, 8.0); 5.35(s, 2H, H-12); 4.37(q, 2H, H-10, 7.0); 1.38(t, 3H, H-11, 7.0). ¹³ C-NMR(125MHz, CDCl ₃ , δ ppm): 173.56(C-4); 165.25(C-9); 139.92(C-7); 139.03(C-1a); 133.63(C-13); 127.46(C-4a); 111.72(C-3); 149.98(C-2); 129.44(C-16, C-15, C-17); 128.78(C-5); 126.15(C-14, C-18); 125.75(C-6); 116.31(C-8); 61.01(C-10); 57.28(C-12); 14.34(C-11).	FT-IR(ATR in solid, v cm ⁻¹): 3055w; 2977w; 2919w; 1710m; 1677m; 1634sh; 1595vs; 1541m; 1458s; 1374m; 1301m; 1215s; 1154m; 1081m; 1019m; 845w; 790m; 722m; 696w.	167-171	57,65

Exemplul 3: Sinteza acidului 1-benzil-6-fluoro-7-cloro -1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6FBzQA)

Se incalzeste la reflux, sub agitare timp de 1,5 ore amestecul de reactie format din esterul etilic al acidului 1-benzil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4oxo-chinolin-3-carboxilic (6FBzQE) (11,04; 0,03 moli) si o solutie apa-etanol de hidroxid de sodiu (NaOH – 6,73; 0,168 moli; apa-120 ml, etanol-30 ml). Se adauga carbune activ, se agita inca 30 de minute la aceeasi temperatura, se filtreaza, se mai adauga 120 ml apa si se precipita acidul 1-benzil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4oxo-chinolin-3-carboxilic (6FBzQA) prin picurare de acid acetic glacial, pana la pH 4,5. Se filtreaza produsul brut, se spala cu apa pana la pH neutru si se usuca. Dupa recristalizarea din N,N-dimetilformamida se obtin 5,54 g (p.t. 251,1-253,5°C, randament reactie +purificare 55,68 %)

Prin acelasi procedeu s-a preparat si urmatorul compus:

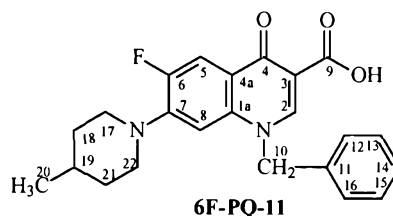
Exemplul 3a: Acidului 1-benzil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HBzQA):
p.t.= 243,3—246,7 °C; randamentul global = 69.85 %.

Tabel 3 Acidul 1-benzil-6-(substituit/nesubstituit)-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (4)

Compus	R ₆	RMN spectra	IR spectra	p.t. °C	Rand. %
6FBzQA	F	¹ H-NMR(300 MHz, dms _o -d ₆ , δ ppm, J Hz): 9.23(s, 1H, H-2); 8.20(d, 1H, H-5, J(F-H ⁵)=9.1); 8.16(d, 1H, H-8, J(F-H ⁸)=6.1); 7.41÷7.26(m, 5H, H-14÷H-18); 5.89(s, 2H, H-12). ¹³ C-NMR(75 MHz, dms _o -d ₆ , δ ppm): 176.47(C-4); 165.15(C-9); 154.73(d, C-6, J(F-C ⁶)=248.4 Hz); 136.46(C-1a); 134.72(C-13); 126.96(d, C-7, J(F-C ⁷)=20.2 Hz); 126.15(d, C-4a, J(F-C ^{4a})=5.1 Hz); 108.02(C-3); 150.42(C-2); 128.83(C-15, C-17); 128.06(C-16); 126.63(C-14, C-18); 121.18(C-8); 111.94(d, C-5, J(F-C ⁵)=22.8 Hz); 56.40(C-12).	FT-IR(ATR in solid, v cm ⁻¹): 3042w; 1715s; 1608s; 1540w; 1447vs; 1381m; 1305wm; 1260m; 1209m; 1024w; 900w; 804w; 758w; 700w.	251.1-253.5	55,68
HBzQA	H	¹ H-NMR(300 MHz, dms _o -d ₆ , δ ppm, J Hz): 9.22(s, H, H-2); 8.34(d, 1H, H-5, 8.6); 7.95(s, 1H, H-8); 7.62(d, 1H, H-6, 8.6); 7.42÷7.22(m, 5H, H-14÷H-18); 5.86(s, 2H, H-12). ¹³ C-NMR(75 MHz, dms _o -d ₆ , δ ppm): 177.21(C-4); 165.34(C-9); 140.24(C-7); 138.93(C-1a); 134.89(C-13); 124.42(C-4a); 108.39(C-3); 150.64(C-2); 128.85(C-15, C-17); 128.00(C-5); 127.92(C-6); 126.56(C-14, C-18, C-16); 118.05(C-8); 56.19(C-12).	FT-IR(ATR in solid, v cm ⁻¹): 3117w; 3043w; 1697s; 1599vs; 1497m; 1446vs; 1363m; 1304m; 1204m; 1148m; 1080m; 1029w; 990w; 917m; 847m; 795m; 755w; 704m.	243.3-246.7	69,85

Exemplul 4: Sinteza acidului 1-benzil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil) -1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6FPQ11)

Un amestec format din acid 1-benzil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6FBzQA) (1,66 g ; 0,005 moli), 4-metil-piperidina (2,48 g ; 0,025 moli) si N,N-dimetilformamida (50 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 22 ore la 120-130°C. La sfarsitul regimului, masa de reactie racita la 20°C, se dilueaza cu 50 ml apa si se neutralizeaza cu acid acetic conc., dupa care se raceste timp de 24 de ore (0-5°C) pentru precipitarea completa a compusului. Produsul brut obtinut se purifica prin recristalizare din N,N-dimetilformamida. Se obtin 1,52 g produs pur (p.t. = 253,5-256,4°C; randament reactie + purificare 77 %).



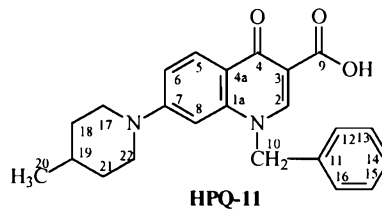
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm, J Hz): 9.16(s, 1H, H-2); 7.85(d, 1H, H-5, $J(\text{F-H}^5)=12.6$); 7.47÷7.27(m, 5H, H-arom); 7.02(d, 1H, H-8, $J(\text{F-H}^8)=7.4$); 5.83(s, 2H, H-10); 3.50(m, 2H, H-17, H-22); 2.78(m, 2H, H-17, H-22); 1.64(3H, H-18, H-19, H-21); 1.14(m, 2H, H-18, H-21); 0.89(d, 3H, H-20, 6.3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm): 176.20(C-4); 165.83(C-9); 154.27(d, C-6, $J(\text{F-C}^6)=243.6$ Hz); 144.93(C-7, $J(\text{F-C}^6)=24.9$ Hz); 137.43(C-1a); 135.21(C-11); 131.00(C-4a); 106.98(C-3); 149.31(C-2); 128.82(C-13, C-15); 127.95(C-14); 126.63(C-12, C-16); 111.07(C-8); 106.71(d, C-5, $J(\text{F-C}^5)=20.7$ Hz); 56.78(C-10); 49.71(d, C-17, C-22, $^4J(\text{F-C}^{17,22})=4.8$); 33.12(C-18, C-21); 29.82(C-19); 21.44(C-20).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3101w; 3051w; 2936w; 2908w; 2853w; 2803w; 1705vs; 1617vs1548m; 1487vs; 1379m; 1298m; 1250m; 1203m; 938m; 820w; 762w; 703m.

Prin acelasi procedeu s-a preparat si urmatorul compus:

Exemplul 4a: Acidul 1-benzil-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ11): p.t. = 261-263⁰ C; randament reactie + purificare 65 %).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm, J Hz): 9.01(s, 1H, H-2); 8.80(d, 1H, H-5, 9.4); 7.38÷7.25(m, 5H, H-arom); 7.22(dd, 1H, H-6, 1.1, 9.4); 6.78(d, 1H, H-8, 1.1); 5.76(s, 2H, H-10); 3.89(m 2H, H-17, H-22); 2.86(m, 2H, H-17, H-21); 1.63÷1.56(m, 4H, H-18, H-21); 0.97(m, 1H, H-19); 0.84(d, 3H, H-20, 6.5).

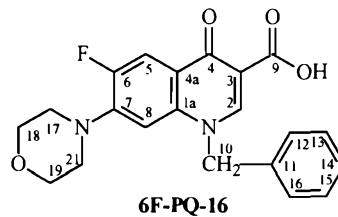
Datorită aranjamentului *axial* sau *ecuatorial* în planul piperidinic, multiplicitatea și deplasările chimice ale perechilor de protoni H-17 și H-18 vor fi diferite. Oricum perechile de protoni metilenici formează în fiecare caz sisteme de tip AB.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, dmsO-d_6 , δ ppm): 176.34(C-4); 166.33(C-9); 153.47(C-7); 141.50(C-1a); 135.53(C-11); 115.80(C-4a); 106.59(C-3); 149.22(C-2); 128.77(C-15, C-17); 127.61(C-14); 126.93(C-5); 126.68(C-12, C-16); 114.38(C-6); 99.02(C-8); 56.28(C-10); 47.07(C-17, C-22); 32.68(C-18, C-21); 30.15(C-19); 21.48(C-20).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3041w; 2929w; 2860w; 2823w; 2707w; 1698m; 1613vs; 1525m; 1449s; 1367m; 1315w; 1278w; 1239m; 1122w; 994w; 949w; 837w; 804w; 742w; 706w.

Exemplul 5: Sinteza acidului 1-benzil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6FPQ16)

Un amestec format din acid 1-benzil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6FBzQA) (1,66 g ; 0,005 moli), morfolina (2,18 g ; 0,025 moli) si dimetilsulfoxid (50 ml) se incalzeste sub agitare energica timp de 25 ore la 120-130°C. La sfarsitul regimului, masa de reactie racita la 20°C, se dilueaza cu 50 ml apa, dupa care se raceste timp de 24 de ore (0-5°C) pentru precipitarea completa a compusului. Produsul brut obtinut se purifica prin recristalizare din N,N-dimetilformamida. Se obtin 1,03 g produs pur (p.t. = 288.8-291,1°C; randament reactie + purificare 54 %).



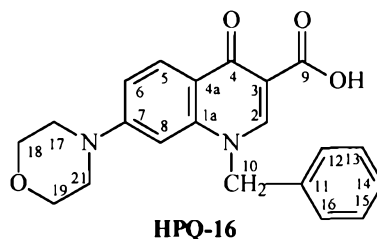
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, dms -d_6 , δ ppm, J Hz): 9.17(s, 1H, H-2); 7.92(d, 1H, H-5, $J(\text{F-H}^5)=12.9$); 7.48÷7.25(m, 5H, H-arom); 7.02(d, 1H, H-8, $J(\text{F-H}^8)=7.6$); 5.84(s, 2H, H-10); 3.71(m, 4H, H-18, H-19); 3.14(m, 4H, H-17, H-21).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, dms -d_6 , δ ppm): 176.23(C-4); 165.80(C-9); 152.54(d, C-6, $J(\text{F-C}^6)=247.9$ Hz); 144.57(d, C-7, $J(\text{F-C}^7)=24.7$ Hz); 137.38(C-1a); 135.13(C-11); 119.46(C-4a); 107.10(C-3); 149.40(C-2); 128.86(C-13, C-15); 128.08(C-14); 126.90(C-12, C-16); 111.15(d, C-5, $J(\text{F-C}^5)=22.8$ Hz); 106.58(d, C-8); 65.60(C-18, C-19); 56.74(C-10); 49.64(d, C-17, C-21, $^4J(\text{F-C}^{17,22})=4.7$ Hz).

FT-IR(ATR in solid, ν cm^{-1}): 3034w; 2975w; 2893w; 2845w; 1714s; 1612s; 1476vs; 1441vs; 1385m; 1367m; 1299m; 1254m; 1206m; 1110m; 1032m; 929m; 873w; 819w; 758w; 707m.

Prin acelasi procedeu s-a preparat si urmatorul compus:

Exemplul 5b: Acidul 1-benzil-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ16) : p.t. = 257,6-260,2°C; randament reactie + purificare 50 %



¹H NMR (300 MHz, dms_o-d₆, δ ppm, J Hz): 9.11(s, 1H, H-2); 8.13(d, 1H, H-5, 9.4); 7.39÷7.22(m, 5H, H-arom); 7.02(d, 1H, H-6, 1.1, 9.4); 6.89(bs, 1H, H-8); 5.79(s, 2H, H-10); 3.70(m 4H, H-18, H-19); 2.98(m, 4H, H-17, H-21).

¹³C NMR (75 MHz, dms_o-d₆, δ ppm): 176.55(C-4); 166.29(C-9); 154.05(C-7); 141.33(C-1a); 135.42(C-11); 116.69(C-4a); 110.44(C-3); 149.37(C-2); 128.81(C-13, C-15); 127.93(C-14); 126.76(C-5); 126.84(C-12, C-16); 114.24(C-6); 99.25(C-8); 65.55(C-18, C-19); 56.16(C-10); 46.69(C-17, C-22).

FT-IR(ATR in solid, ν cm⁻¹): 3049w; 2978w; 2897w; 2854w; 2715w; 1690m; 1613vs; 1522m; 1470s; 1369m; 1236m; 1113m; 1037w; 963w; 796; 742w; 701w.

Evaluarea efectelor citotoxice s-a efectuat pe liniile celulare L-929 (ATCC- ATCC- CCL-1) – control non-tumoral și Caco2 (ATCC-HTB-37) – linie umană de carcinom colorectal. Probele, la concentrații între 5 și 100 μg/mL au fost aplicate pe culturi semiconfluente ale celulelor utilizate, s-au incubat timp de 24 de ore la incubator (5% CO₂, 37°C, 95% umiditate), după care s-a procedat la schimbarea mediului și efectuarea testului MTS.

Evaluarea efectelor antiproliferative s-a efectuat pe lina celulară Caco2 (ATCC-HTB-37), prin aplicarea probelor pe culturi sub-confluente, cărora li s-au aplicat concentrații între 5 și 100 μg/mL. Culturile au fost incubate 24 și 48 de ore la incubator (5% CO₂, 37°C, 95% umiditate), după care s-a procedat la schimbarea mediului și efectuarea testului MTS.

Pentru testul MTS, S-a procedat la înlocuirea mediului cu câte 100 microL reactiv MTS, diluat 1:10 cu mediu proaspăt. Celulele s-au incubat timp de 3 ore la întuneric în incubator cu 5% CO₂, apoi s-au măsurat densitățile optice la 492 nm, cu ajutorul unui Microplate Reader (Chameleon V Plate Reader, LKB Instruments).

Pentru efectul citotoxic, pe celule CaCo2, compușii 6FPQ11 și 6FPQ16 au manifestat o clară dependență de doză, dar fără a se putea calcula valoarea IC₅₀ (Figura 1,2).

Nu s-au înregistrat citotoxicități relevante pe linia L929.

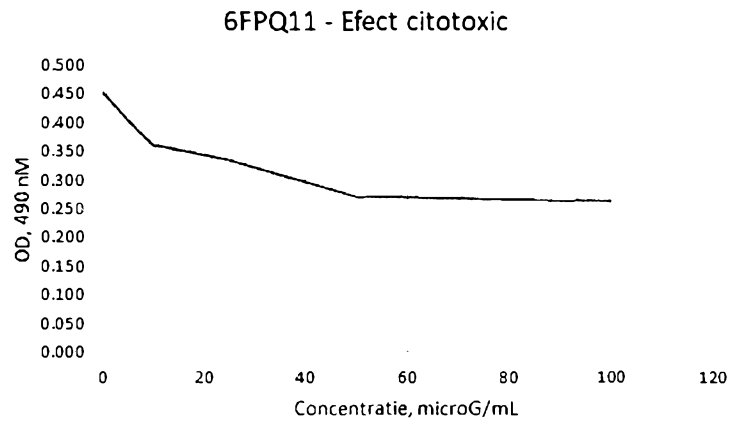


Figura 1. Efectul citotoxic pe celule CaCo2 pentru compusul 6FPQ11

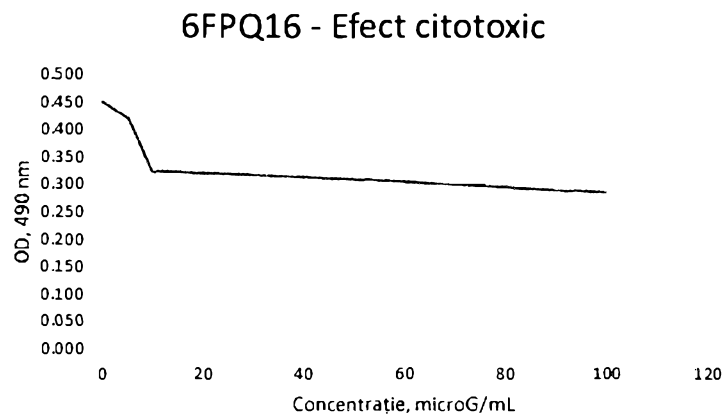


Figura 2. Efectul citotoxic pe celule CaCo2 pentru compusul 6FPQ16

Pentru acțiunea antiproliferativă (Figura 3,4), compușii 6FPQ11 și 6FPQ16 au manifestat o clară dependență de doză și au putut fi calculate valorile IC₅₀ de 52,01 microG/mL și respectiv, 88,52 micrograme/mL.

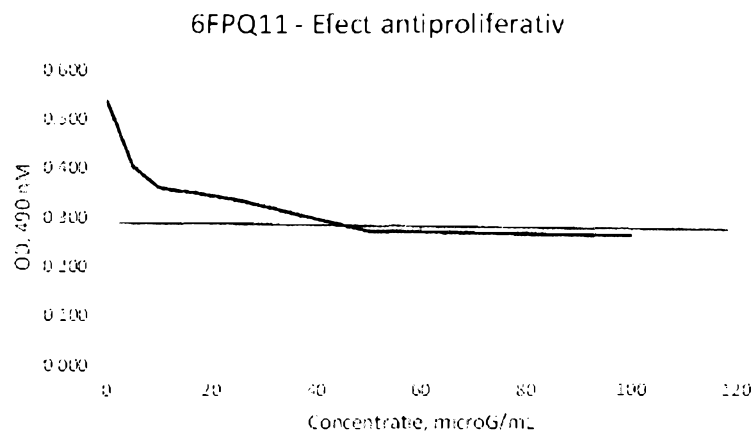


Figura 3. Efectul antiproliferativ pentru compusul 6FPQ11

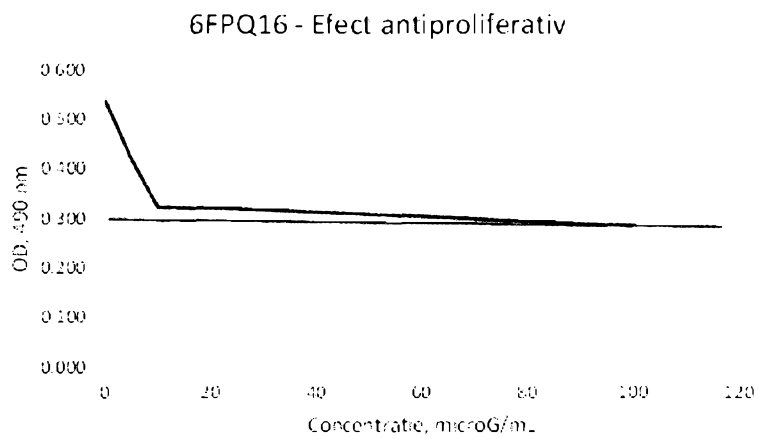
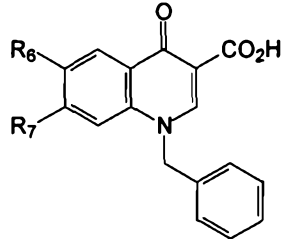


Figura 4. Efectul antiproliferativ pentru compusul 6FPQ16

REVENDICARI

1. Derivatii de acid chinolin-3-carboxilic cu activitate antitumorală, cu formula generală I



I

caracterizati prin aceea ca R_6 este un atom de fluor sau hidrogen, R_7 este 4-metil-piperidinil sau morfolinil

2. Derivat de acid chinolin-3-carboxilic, conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-benzil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic

3. Derivat de acid chinolin-3-carboxilic, conform revendicarii 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-benzil-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic

4. Utilizarea derivatului de acid chinolin-3-carboxilic, definit in revendicarea 1, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-benzil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic in prepararea unui medicament antitumoral

5. Utilizarea derivatului de acid chinolin-3-carboxilic, definit in revendicarea 2, caracterizat prin aceea ca, este acidul 1-benzil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic in prepararea unui medicament antitumoral

