



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2008 00663**

(22) Data de depozit: **27.08.2008**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29.06.2012** BOPI nr. **6/2012**

(41) Data publicării cererii:
30.03.2010 BOPI nr. **3/2010**

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

(72) Inventatori:
• **PINTILIE LUCIA, STR.VORONEȚ NR.14,
BL.D 8, SC.3, ET.1, AP.36, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **NEGUȚ CĂTĂLINA, BD.LIBERTĂȚII NR.4,
BL.117, ET.4, AP.11, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ONISCU CORNELIU, STR.SF.LAZĂR
NR.1, BL.GHICA VODĂ, SC.1B, ET.2, AP.7,
IAȘI, IS, RO;**
• **CĂPROIU MIRON TEODOR,
ALEEA BĂIUȚ NR.13, BL.A 34, SC.A, ET.3,
AP.12, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **NECHIFOR MIHAI, FUNDAC SF.VASILE
NR.10, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**US 5395936; WO 2008/038122 A2;
RO 113345 B1**

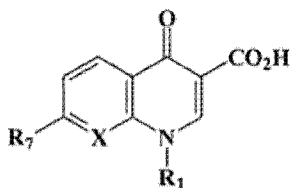
(54) **DERIVAT DE CHINOLONĂ CU ACTIVITATE
ANTIMICROBIANĂ ȘI PROCEDEU DE PREPARARE A
ACESTUIA**



RO 125300 B1

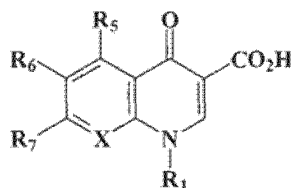
1 Invenția se referă la derivați chinolinici cu activitate antimicrobiană și la procedee de
preparare a lor.

3 Se cunosc derivații substituiți ai acizilor chinolin-3-carboxilici, definiți prin structura
generală:



11 în care substituenții au diferite semnificații, care prezintă activitate antibacteriană atât
împotriva bacteriilor gram-pozitive, cât și a celor gram-negative. [US 4544747].

13 Se cunosc, de asemenea, derivați substituiți ai acizilor chinolin-3-carboxilici cu
formula generală de structura:



21 în care substituenții au semnificații bine definite și prezintă activitate antibacteriană. [DE
2840910, DE 3433924, US 2003/0216568].

23 Din brevetul **US 5395936**, se cunosc derivați 7-(4-[4-amino-fenil]sulfonil)-1-
piperazinil)fluorchinolonici, având activitate antimicrobiană.

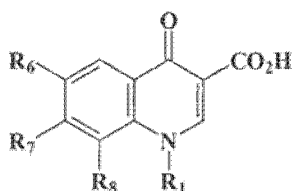
25 De asemenea, din cererea de brevet **WO 2008/038122 A2**, se cunoaște un procedeu
de preparare a derivaților de acid 3,3-dimetil-4-amino-piperidino-chinolon carboxilic substituit
în poziția 7, prin reacția dintre un derivat de piperidină și un chelat boranic al unui derivat de
27 chinolină.

29 Din brevetul **RO 113345 B1**, se cunoaște un procedeu de preparare a derivaților de
chinolină într-un singur recipient, prin tratarea unor halogenuri acide intermediare cu un ester
al acidului dimetilaminoacrilic, în mediu de solvent, urmată de tratarea cu o amină, și
31 ciclizarea intermediarului obținut, prin tratarea cu o bază.

33 Problema tehnică pe care își propune să o rezolve prezenta invenție constă în
obținerea unor derivați de chinolonă activi față de bacteriile întâlnite în prezent în practica
clinică.

35 Soluția propusă constă într-un grup de derivați de chinolonă cu substituție specifică,
având activitate antimicrobiană.

37 Prezenta invenție lărgiște gama derivaților cu activitate antimicrobiană cu noi
compuși care corespund formulei generale I:



45 în care: R₁ este un rest alchil, R₆ este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, R₇
este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-metil-piperazinil sau
47 morfolinil, iar R₈ este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil. Un alt aspect al invenției
se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-
49 7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-24).

RO 125300 B1

Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Q 83).	1 3
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-24).	5
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-24).	7 9
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ24).	11
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-(2-butil)-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-31).	13 15
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-(2-butil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-31).	17
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-(2-pentil)-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-51).	19 21
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-izopropil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-21).	23
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-25).	25
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-27).	27 29
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-27).	31
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-23).	33 35
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-22).	37
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Q-85).	39 41
Un alt aspect al invenției se referă la un derivat de chinolonă, așa cum este menționat mai sus, care este acidul 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-28).	43
Un alt obiect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui derivat de chinolină, definit mai sus, în care R ₁ este un rest alchil, C ₁ -C ₆ , R ₆ este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, R ₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-piperazinil sau morfolinil și R ₈ este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil, prin metoda Gould-Jacobs, ce are loc prin succesiunea etapelor:	45 47 49

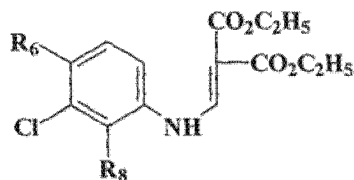
RO 125300 B1

1 a) condensarea unei aniline N-nesubstituite (1), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de
mai sus, cu etoximetilenmalonat de etil la temperatura de 130°C, timp de 1-1,5 h și ciclizarea
3 anilinometilenmalonatului (2), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu de acid
polifosforic, timp de 1-2 h, cu obținerea unor esteri cu formula 3, în care R_6 și R_8 au
5 semnificațiile de mai sus;

b) alchilarea esterilor (3) nesubstituiți la azotul din poziția 1, în care R_6 și R_8 au
7 semnificațiile de mai sus, cu agenți de alchilare: dietil sulfat, bromura de etil, bromură de
izopropil, clorură de alil, clorură de benzil, în mediu de N,N-dimetilformamidă, în prezență de
9 carbonat de potasiu, cu obținerea unor esteri N-substituiți cu formula 4, în care R_1 , R_6 și R_8
au semnificațiile de mai sus;

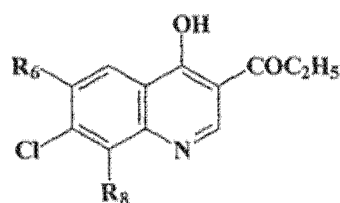
11 c) hidroliza esterilor (4) în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu
bazic, cu obținerea unor acizi chinolonici cu formula 7, în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile
13 de mai sus;

d) substituția regiospecifică a clorului din poziția 7 a acidul chinolin-3-carboxilic (7),
15 în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, cu obținerea unor derivați chinolonici definiți
în revendicarea 1, în care R_1 , R_6 , R_7 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în care ciclizarea
17 anilinometilenmalonatului cu formula 2,



2

23 în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, are loc în mediu de acid polifosforic, timp de 1-
2 h, cu obținerea unor esteri cu formula 3,



3

31 în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus.

Un alt aspect al invenției se referă la un procedeu de preparare a unui derivat de
33 chinolină, definit în revendicarea 1, în care R_1 este izopropil, 2-butil, 2-pentil, R_6 este un atom
de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-
35 metil-piperazinil, 4-metil-piperazinil sau morfolinil și R_8 este un atom de hidrogen, clor sau
o grupă metil, prin metoda Gould-Jacobs modificată, ce are loc prin succesiunea etapelor:

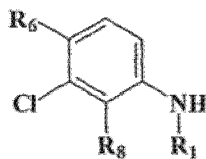
37 a) prepararea anilinelor N-substituite, în care, R_1 este izopropil, 2-butil, 2-pentil, R_6
este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, iar R_8 este un atom de hidrogen, clor
39 sau o grupă metil;

b) condensarea unei aniline N-substituite (5), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai
41 sus, cu etoximetilenmalonat de etil la temperatura de 150-160°C, timp de 1-2 h, ciclizarea
anilinometilenmalonatului (6), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu de acid
43 polifosforic, la o temperatură de 80-100°C, timp de 1-2,5 h, cu obținerea unor esteri cu
formula 4, în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, hidroliza esterilor (4) în care R_1 ,
45 R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu bazic, cu obținerea unor acizi chinolonici cu
formula 7, în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus

47 c) substituția regiospecifică a clorului din poziția 7 a acidul chinolin-3-carboxilic (7),
în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, cu obținerea unor derivați chinolonici definiți

RO 125300 B1

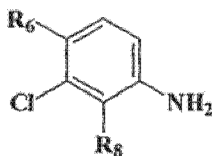
în revendicarea 1, în care R₁, R₆, R₇ și R₈ au semnificațiile de mai sus, în care prepararea anilinelor N-substituite cu formula:



în care R₁ este izopropil, 2-butil, 2-pentil, R₆ este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, iar R₈ este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil, are loc prin aminarea reductivă a unor cetone cu formula:



în care n este egal cu 0, 1 sau 2, cu triacetoxiborohidru de sodiu, preparată *in situ* din borohidru de sodiu și acid acetic glacial, utilizând ca agent de aminare o anilină N-nesubstituită cu formula:



în care R₆ și R₈ au semnificațiile de mai sus, în mediu de dicloretan, la temperatura de 20°C, timp de 24 h, la un raport molar cetona:anilină 1:1.

Un alt aspect al invenției se referă la un procedeu așa cum este menționat mai sus, pentru prepararea acidului 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-25), în care reacția de condensare a acidului 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic cu morfolina are loc la un raport molar între reactanți 1:5, la temperatura de 120-130°C, timp reacție 3 h, în DMSO.

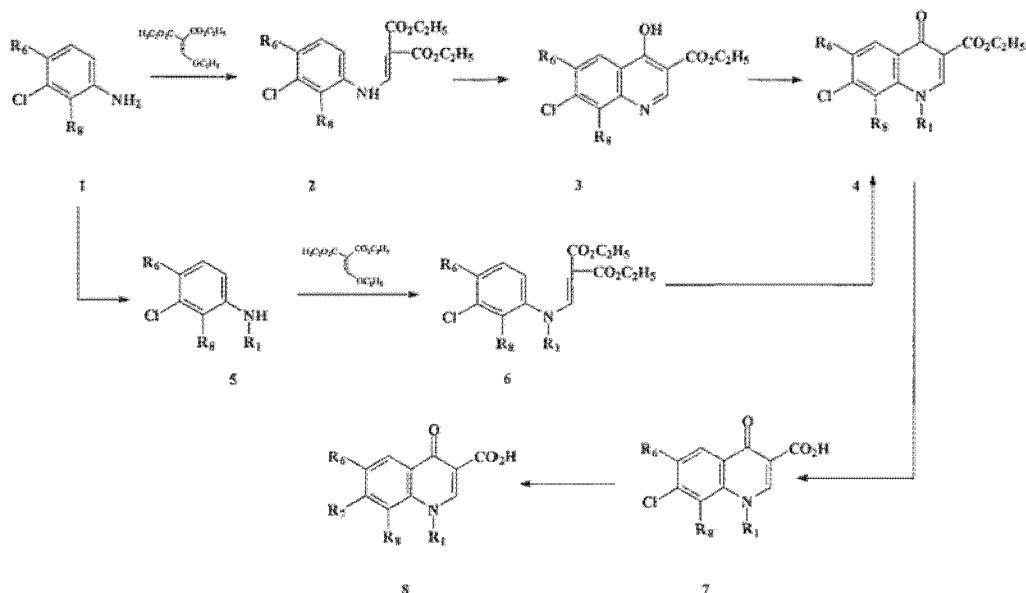
Un alt aspect al invenției se referă la un procedeu așa cum este menționat mai sus, pentru prepararea acidului 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-25), în care reacția de condensare a acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic cu morfolina are loc la un raport molar între reactanți 1:5, la temperatura de 110°C, timp de 6 h.

Acești derivați se prepară prin metoda Gould-Jacobs - Schema de reacții 1. Această metodă constă în reacția de condensare a unei aniline N-nesubstituite (1) cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 130°C, timp de 1-1,5 h și ciclizarea anilinometilenmalonatului obținut în acid polifosforic, timp de 1-2 h, sau în acid polifosforic la 80-100°C, timp de 1-2 h. De asemenea, se va utiliza și Metoda Gould-Jacobs modificată, în care reacția etoximetilenmalonatului de etil are loc cu o anilină N-monosubstituită (5). Anilina (5) se obține prin reacții de aminare reductivă a unor cetone cu triacetoxiborohidru de sodiu. Anilina (5) este supusă în continuare reacției de condensare cu etoximetilenmalonatul de etil la temperatura de 150-160°C, timp de 1-2 h. Pentru a induce ciclizarea cu formarea directă a N-alchil-4-oxo-chinolin-3-carboxilatului de etil (4), este necesară prezența unui acid puternic (de exemplu acidul polifosforic). (Reacția de ciclizare a compusului (6) se desfășoară la o temperatură de 80-100°C, timp de 1-2,5 h). Intermediarul cheie obținut (3) este supus în continuare unor reacții de alchilare, pentru introducerea substituentului în poziția 1 a nucleului chinolonic. Reacția de alchilare se desfășoară în mediu de N,N-dimetilformamidă, în prezență de carbonat de potasiu și utilizând drept agenți

RO 125300 B1

de alchilare dietil sulfat, bromură de etil, bromură de izopropil, clorură de alil, clorură de benzil. Esterul etilic (4) este supus unei reacții de hidroliză, iar acidul chinolin-3-carboxilic (7) în urma unor reacții de substituție regiospecifică a clorului din poziția 7 conduce la compușii finali (8).

Schema De Reactii Nr.1



Avantajele derivaților de chinolonă conform prezentei invenții, sunt următoarele:

- prezintă un spectru larg de acțiune împotriva tulpinilor bacteriene întâlnite curent în practica clinică;

- procedeul de preparare propus conduce la obținerea derivaților de chinolonă cu randamente mari și cu puritate corespunzătoare.

Exemplul 1. *Sinteza esterului etilic al acidului 7-cloro-4-hidroxi chinolin-3-carboxilic*

Soluția formată din 0,5 moli 3-cloro-anilină (64,43 g) și 0,5 moli etoximetilenmalonat de etil (110,32 g) se încălzește timp de 1,5 h, sub agitare, la temperatura de 130°C, cu îndepărtarea concomitentă a alcoolului etilic rezultat în urma reacției de condensare. [(3-Cloro-anilino)-metilen]-malonatul de dietil rezultat, fără a fi separat din masa de reacție, se toarnă peste acid polifosforic (650 g). Se încălzește amestecul de reacție, sub agitare intensă, timp de 1 h, la 80-100°C. Masa de reacție se toarnă peste un amestec apă-gheață. Se filtrează precipitatul format, care se spală cu apă și se usucă. Se obțin 77 g ester etilic al acidului 7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (p.t. >300°C; randamentul global = 60,58%).

Prin același procedeu, au fost preparați următorii derivați de chinolonă:

Exemplul 1a. *Esterul etilic al acidului 7-cloro-8-metil-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic* (p.t. >300°C, randamentul global = 92%).

Exemplul 1b. *Esterul etilic al acidului 6-metil-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic* (p.t. >300°C; randamentul global = 76%).

Exemplul 1c. *Esterul etilic al acidului 6,7-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic* (p.t. >300°C; randamentul global = 74%).

Exemplul 1d. *Esterul etilic al acidului 7,8-dicloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic* (p.t. >300°C; randamentul global = 96%).

Exemplul 1e. *Esterul etilic al acidului 6-fluoro-7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic* (p.t. >300°C; randamentul global = 74%).

RO 125300 B1

Exemplul 2. Sinteza esterului etilic al acidului 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic	1
Un amestec format din N,N-dimetilformamidă - 110 ml, 0,025 moli ester etilic al acidului 7-cloro-4-hidroxi-chinolin-3-carboxilic (6,48 g), și 0,1125 moli carbonat de potasiu (15,86 g) se încălzește sub agitare timp de 1 h la 100°C, după care se răcește la 80°C. Se adaugă apoi 0,1125 moli dietil sulfat (17,7 g) și se încălzește masa de reacție sub agitare la 100°C, timp de 2,5 h. La sfârșitul regimului, masa de reacție se răcește sub agitare la 20°C. Soluția de dimetilformamidă, care conține esterul etilic al acidului 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic, se toarnă, sub agitare, peste 300 ml de apă și se răcește timp de 8 h la 0-5°C. Produsul brut obținut după filtrare și uscare se purifică prin recristalizare din N,N-dimetilformamidă. Se obțin 3,52 g produs pur (p.t. 145-148°C; randament global reacție + purificare 49,35%).	3 5 7 9 11
Prin același procedeu, au fost preparați următorii compuși:	13
Exemplul 2a. Esterul etilic al acidului 1-etil-7-cloro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (recristalizare DMF, p.t. 70,8-71,3°C; randament global reacție + purificare 58%).	15
Exemplul 2b. Esterul etilic al acidului 1-etil-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (recristalizare alcool izopropilic-apă, p.t. 136-138°C; randament global reacție + purificare 70%).	17
Exemplul 2c. Esterul etilic al acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (recristalizare alcool izopropilic-apă, p.t. 157-160°C; randament global reacție + purificare 77,4%).	19 21
Exemplul 2d. Esterul etilic al acidului 1-etil-7,8-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (recristalizare alcool izopropilic, p.t. 85,6-86,7°C; randament global reacție + purificare 68,78%).	23
Exemplul 2e. Esterul etilic al acidului 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (recristalizare alcool izopropilic-apă, p.t. 145°C; randament global reacție + purificare 57%).	25 27
Exemplul 3. Sinteza acidului 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic	29
Se încălzește la reflux, sub agitare timp de 2 h, amestecul de reacție format din 0,0075 moli ester etilic al acidului 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (2,13 g) și o soluție apă (50 ml) - etanol (20 ml) de 0,01875 moli hidroxid de sodiu (0,76 g). Se adaugă cărbune activ, se agită încă 30 min la aceeași temperatură, se filtrează, se mai adaugă 45 ml apă și se precipită acidul 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic prin picurare de acid acetic glacial, până la pH 4,5. Se filtrează produsul brut, se spală cu apă până la pH neutru, și se usucă. După recristalizarea din dimetilformamidă se obțin 1,43 g (p.t. 274°C, randament reacție + purificare 74,54%).	31 33 35
Prin același procedeu, au fost preparați următorii derivați de chinolonă:	37
Exemplul 3a. Acidul 1-etil-7-cloro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (p.t. 212-214°C, randament reacție + purificare 62%).	39
Exemplul 3b. Acidul 1-etil-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (p.t. 263-264°C, randament reacție + purificare 68%).	41
Exemplul 3c. Acidul 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (p.t. 293-295°C, randament reacție + purificare 62%).	43
Exemplul 3d. Acidul 1-etil-7,8-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (p.t. 202-205°C, randament reacție + purificare 52%).	45
Exemplul 3e. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (p.t. 277-279°C, randament reacție + purificare 85%).	47

RO 125300 B1

1 **Exemplul 4:** *Sinteza acidului 1-izopropil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-*
2 *carboxilic*

3 Se suspendă 0,28 moli borohidru de sodiu în 250 ml dicloretan, apoi se picură, în
4 decurs de 5 min, 48 ml de acid acetic glacial, sub răcire cu gheață. Se agită în continuare
5 suspensia 30 min. Se adaugă 0,1 moli de 3-cloro-anilină (12,8 g) 0,1 moli acetonă (5,8 g).
6 Se agită la o temperatură de 20°C timp de 24 h. La finalul regimului de reacție, se stinge
7 reacția prin picurare de soluție în de NaOH. Se separă stratul organic, care după ce se spală
8 cu soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și apoi se
9 concentrează la rotavapor. Produsul brut obținut, sub forma unui ulei, se utilizează ca atare
10 în faza următoare, de condensare cu 0,1 moli dietil etoximetilenmalonat (21,62 g). Reacția
11 de condensare se desfășoară la 150-160°C, timp de 2 h. Produsul de condensare obținut se
12 toarnă peste 250 g acid polifosforic și se încălzește în continuare la 100°C, timp de 1,5 h.
13 Masa de reacție se toarnă peste apă. Esterul chinolinic format se extrage cu cloroform, se
14 concentrează apoi soluția cloroformică la rotavapor, după care se supune reacției de
15 hidroliză în mediu bazic. Se încălzește la reflux, sub agitare timp de 2,5 h, amestecul de
16 reacție format din esterul etilic al acidului 1-izopropil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-
17 carboxilic și o soluție apă (200 ml) - etanol (20 ml) de 0,1 moli hidroxid de sodiu (40 g). Se
18 adaugă cărbune activ, Se agită încă 30 min, la aceeași temperatură, se filtrează, se mai
19 adaugă 200 ml apă și se precipită acidul 1-izopropil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-
20 carboxilic prin picurare de acid acetic glacial, până la pH 4,5. Se filtrează produsul brut, se
21 spală cu apă până la pH neutru, și se usucă. După recristalizarea din dimetilformamidă, se
22 obțin 5,8 g (p.t. 207,8-209,6°C, randament reacție + purificare 21,8%).

23 Prin același procedeu, au fost preparați următorii derivați de chinolonă:

24 **Exemplul 4a.** *Acidul 1-izopropil-7-cloro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic*
25 (p.t. 225,6-226,8°C, randament reacție + purificare 32,7%).

26 **Exemplul 4b.** *Acidul 1-(2-butil)-7-cloro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic*
27 (p.t. 177,3-178,5°C, randament reacție + purificare 20%).

28 **Exemplul 4c.** *Acidul 1-izopropil-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic*
29 (p.t. 264,7-266,7°C, randament reacție + purificare 45%).

30 **Exemplul 4d.** *Acidul 1-(2-butil)-6-metil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic*
31 (p.t. 238-239,3°C, randament reacție + purificare 32,2%).

32 **Exemplul 4e.** *Acidul 1-izopropil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic*
33 (p.t. 248-250°C, randament reacție + purificare 30%).

34 **Exemplul 4f.** *Acidul 1-izopropil -6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-*
35 *carboxilic* (p.t. 243-244°C, randament reacție + purificare 27%).

36 **Exemplul 4g.** *Acidul 1-(2-butil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic*
37 (p.t. 183,7-186,8°C, randament reacție + purificare 22%).

38 **Exemplul 4h.** *Acidul 1-(2-butil)-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic* (p.t.
39 179,5-180,3°C, randament reacție + purificare 43%).

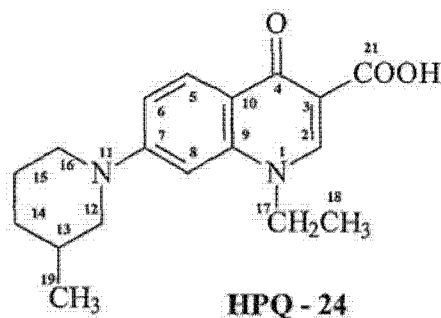
40 **Exemplul 4i.** *Acidul 1-(2-pentil)-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic* (p.t.
41 158,2-159,6°C, randament reacție + purificare 19%).

42 **Exemplul 5.** *Sinteza acidului 1-etil-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-*
43 *3-carboxilic (HPQ-24)*

44 Un amestec format din 0,0044 moli acid 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-
45 carboxilic (1,13 g), 0,044 moli 4-metil-piperidină (4,45 g) și N,N-dimetilformamidă (10 ml) se
46 încălzește sub agitare energetică timp de 8 h, la temperatura de 100-110°C. Masa de reacție
47 se toarnă peste 70 ml apă și se aduce la pH 7 prin picurare, sub agitare, de acid acetic. Se

RO 125300 B1

filtrează precipitatul format, se spală cu apă și se usucă. După recristalizare din dimetilformamidă, se obțin 0,633 g produs pur (p.t. = 190,1-192,1°C; randament reacție + purificare 45%).



$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm, $J\text{Hz}$): 8,81(s, 1H, H-2); 8,08(d, 1H, H-5, 9,1); 7,28(dd, 1H, H-6, 2,2, 9,1); 6,87(1H, H-8, 2,2); 4,50(q, 2H, H-17, 6,9); 3,98(tl, 2H, sist, AB, H-12A, H-16B, 10,9); 2,92(m, 1H, sist, AB, H-12B sau H-16B); 2,62(dd, 1H, sist, AB, H-12B, 10,9, 12,6); 1,42-1,82(m, 4H, H-14-15); 1,37(t, 3H, H-18, 6,9); 1,16(m, 1H, H-13); 0,92(d, 3H, H-19, 5,6).

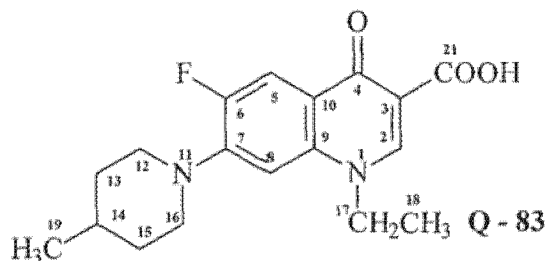
Protonii H-16 formează un sistem AB, dar nerezolvat suficient, așa că apare ca un triplet lărgit cu o constantă mai mare decât cea așteptată.

$^{13}\text{C-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 176,20(C-4); 166,51(C-21); 154,17(Cq); 148,22(C-2); 141,28(Cq); 127,13(C-5); 115,70(Cq); 114,53(C-8); 106,53(Cq); 97,59(C-6); 54,45(C-12); 48,39(C-17); 47,36(C-16); 32,43(C-15); 30,17(C-13); 24,19(C-14); 18,94(C-19); 14,17(C-18).

FT-IR (solid în ATR, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3090; 2916; 2841; 1705; 1608; 1546; 1508; 1440; 1400; 1301; 1240; 1181; 1120; 1080; 1040; 963; 836; 786; 748; 705; 648; 507; 469.

Prin același procedeu au fost preparați următorii compuși:

Exemplul 5a. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Q 83) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:3,5, temperatura de reacție 120°C, timp reacție 5 h, p.t. = 234,7-237,1°C, randament reacție + purificare 60%).



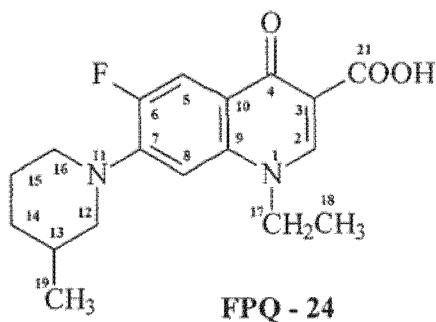
$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm, $J\text{Hz}$): 8,90(s, 1H, H-2); 7,85(d, 1H, H-5, $^3J(\text{H-F})=13,6\text{ Hz}$); 7,13(d, 1H, H-8, $^4J(\text{H-F})=7,5\text{ Hz}$); 4,56(q, 2H, H-17, 6,9); 3,68(m, 2H, H-12 sau H-16); 2,91(m, 2H, H-12 sau H-16); 1,81-1,28(m, 5H, 2H-13, H-14, 2H-15); 1,42(t, 3H, H-18, 6,9); 0,98(d, 3H, H-19, 6,1).

FT-IR(solid în ATR, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3053w; 2997w; 2948m; 2926m; 2846w; 1731s; 1613s; 1552w; 1516m; 1474vs; 1440vs; 1375s; 1349m; 1297m; 1266m; 1242m; 1210s; 1196m; 1138m; 1120m; 1101m; 1082m; 1039w; 950m; 919w; 888w; 838w; 806w; 749m; 700w; 665w; 643w; 563w; 497w; 452w; 427w.

În mod cu totul remarcabil, în acest caz a fost pus în evidență un cuplaj "through bonds" între atomul de fluor din poziția 5 și atomul de hidrogen din poziția 8. Prezența acestui cuplaj la distanță cu fluorul explică și multiplicitatea nerezolvată a atomilor de hidrogen din vecinătate, din ciclul piperidinic.

Exemplul 5b. Acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-24) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5, temperatura de reacție 100-110°C, timp reacție 8 h, p.t. = 188,1-189,4°C, randament reacție + purificare 40%).

RO 125300 B1



$^1\text{H-RMN}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J/Hz): 8,90(s, 1H, H-2); 7,82(d, 1H, H-5, 13,4); 7,10(d, 1H, H-8, 7,4); 4,55(q, 2H, H-17, 6,9); 3,57(tl, 2H, sist, AB, H-12A, H-16A, 9,0); 2,50-2,87(m, 2H, sist, AB, H-12B, H-16B); 1,83÷1,56(m, 4H, H-14, H-15); 1,40(t, 3H, H-18, 6,9); 1,11(m, 1H, H-13); 0,93(d, 3H, H-19, 6,1).

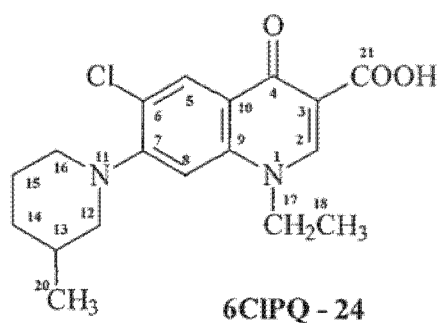
$^{13}\text{C-RMN}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 176,01(C-4); 166,03(C-21); 152,79(d, C-6, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=247,4$ Hz); 148,23(O-2); 146,01(Cq); 145,87(Cq); 137,20(Cq); 119,51(d, Cq, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=7,6$ Hz); 111,00(d, C-5, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=23,0$ Hz); 107,03(d, C-10, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=2,2$ Hz); 105,46(d, C-8, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=3,5$ Hz); 57,21(d, C-12, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=4,8$ Hz); 50,09(d, C-16, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=4,2$); 48,92(C-17); 32,05(C-15); 30,55(C-13); 24,59(C-14); 18,93(C-19); 14,24(C-18);

FT-IR(solid în ATR, ν cm^{-1}): 3042; 2964; 2931; 2811; 1714; 1623; 1540; 1508; 1443; 1392; 1366; 1302; 1251; 1205; 1131; 1084; 1047; 972; 944; 892; 856; 807; 748; 701; 634; 550; 498; 458.

În mod cu totul remarcabil, în acest caz a fost pus în evidență un cuplaj "through space" între atomul de fluor din poziția 5 și atomii de carbon adiacenți azotului din ciclul piperidinic.

Prezența acestui cuplaj la distanță cu fluorul explică și multiplicitatea nerezolvată a atomilor de hidrogen din vecinătate.

Exemplul 5c. Acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-24) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1: 5, temperatura de reacție 110°C, timp reacție 5,5 h, p.t. = 216,2-218,4°C, randament reacție + purificare 58%).

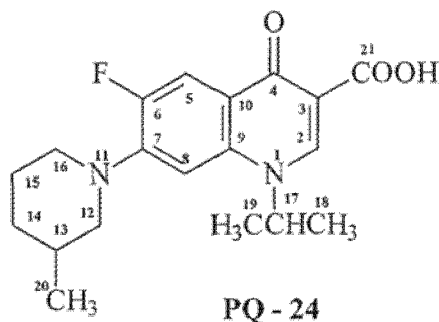


$^1\text{H-RMN}$ (dms o -d $_6$, δ ppm, J/Hz): 9,00(s, 1H, H-2); 8,22(s, 1H, H-5); 7,30(s, 1H, H-8); 3,42(m, 4H, H-12-16); 2,83(m, 1H, H-15); 1,81(m, 3H, H-14-15); 1,47(t, 3H, H-18, 7,3); 1,17(q, 1H, H-13,6,4); 1,00(d, 3H, H-20, 6,4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (dms o -d $_6$, δ ppm): 175,60(C-4); 166,11(C-21); 154,98(Cq); 149,31(C-2); 139,85(Cq); 127,79(C-5); 127,16(Cq); 121,20(Cq); 108,51(Cq); 108,40(C-8); 59,00(C-12); 51,98(C-17); 49,36(C-16); 32,58(C-15); 31,19(C-13); 25,25(C-14); 19,30(C-20); 14,61(C-18). FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3037; 2958; 2927; 2849; 2807; 2722; 1715; 1609; 1535; 1512; 1449; 1385; 1359; 1301; 1269; 1243; 1203; 1117; 1086; 1022; 976; 924; 897; 852; 806; 753; 714; 680; 620; 553; 493; 436.

RO 125300 B1

Exemplul 5d. Acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ24) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu = 1:5, temperatura reacție 110-130°C, timp reacție 8 h, p.t. = 209,1-211,7°C, randament reacție + purificare 41%).

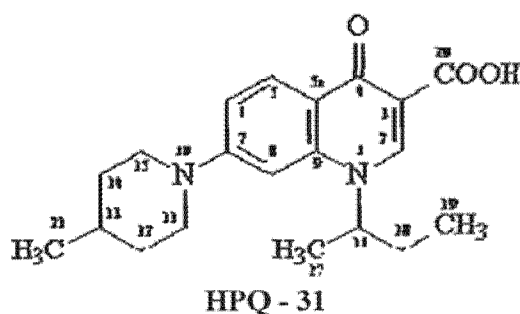


¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,78(s, H-2); 7,92(d, ³J(¹H-¹⁹F)=3,5, H-5); 7,31(d, ⁴J(¹H-¹⁹F)=7,3, H-8); 5,28(spt, 1H, H-17, 6,5); 3,60(m, 2H, sist, AB, H-12A, H-16B, 10,8); 2,92(m, 1H, sist, AB, H-12B sau H-16B); 2,63(m, 1H, sist, AB, H-12B, 10,8); 1,58(t, 3H, H-18, 6,5); 1,44-1,83(m, 4H, H-14-15); 1,17(m, 1H, H-13); 0,98(d, 3H, H-19, 6,5).

¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 178,85(C-4); 167,23(C-21); 152,24(d, C-6, ⁴J(¹⁹F-¹³C)=254,3 Hz); 147,01(Cq); 144,47(C-2); 138,77(Cq); 112,06(d, C-5, ²J(¹⁹F-¹³C)=23,7 Hz); 107,23(d, C-10, J(¹³C-¹⁹F)=2,1 Hz); 106,33(d, C-8, ¹J(¹⁹F-¹³C)=3,4Hz); 105,76(d, C-8, J(¹³C-¹⁹F)=3,4 Hz); 58,24(d, C-16, ⁴J(¹⁹F-¹³C)=4,6 Hz); 53,59(C-17); 51,18(d, C-12, ⁴J(¹⁹F-¹³C)=4,8 Hz); 33,05(C-15); 31,58(C-13); 25,62(C-14); 22,40(C-18-19); 19,95(C-20).

În mod spectaculos, se pune în evidență *through space coupling* între atomii de carbon din poziția a a heterocilului saturat și atomul de fluor din poziția 6 a chinolonei. FT-IR (solid în ATR, v cm⁻¹): 3058; 2927; 2848; 2809; 1707; 1625; 1604; 1497; 1444; 1390; 1369; 1343; 1301; 1249; 1192; 1132; 1112; 1021; 967; 928; 897; 858; 832; 809; 754; 707; 664; 636; 566; 534; 468; 437.

Exemplul 5e. Acidul 1-(2-butil)-7-(4-metil-piperidm-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-31) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1: 10, temperatura de reacție 100-120°C, timp reacție 5 h, p.t. = 181,4-184°C; randament reacție + purificare 30%).



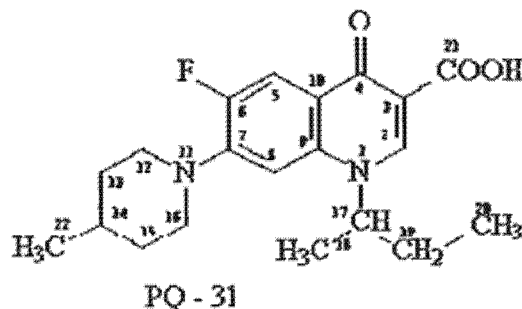
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, JHz): 8,66(s, 1H, H-2); 8,29(d, 9,2, 1H, H-5); 7,11(dd, 9,2, 2,0, 1H, H-6); 6,79(d, 2,0, 1H, H-8); 4,66(sxt, 6,7, 1H, H-16); 3,93(dl, 12,9, 2H, H-11, H-15); 2,99(td, 12,9, 2,5, 2H, H-11', H-15'); 1,98(hp, 7,0, 1H, H-13); 1,81(dl, 12,0, 2H, H-12, H-14); 1,60(d, 7,0, 3H, H-17); 1,32(ddd, 14,0, 12,2, 4,0, 2H, H-12', H-14'); 0,99(d, 6,5, 3H, H-21); 0,99(t, 7,5, 3H, H-19);

Prin semnele grafice prim ['], se desemnează poziția ecuatorială sau axială a protonilor față de substituent.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, JHz): 176,81(C-4); 167,96(C-20); 154,90(C-9); 143,18(C-2); 142,46(C-7); 128,23(C-5); 114,77(C-6); 117,17(C-5a); 107,99(C-3); 96,92(C-8); 57,11(C-16); 48,15(C-11-15); 34,49(C-12); 30,70(C-13); 29,06(C-18); 21,69(C-21); 20,16(C-17); 15,58(C-19).

RO 125300 B1

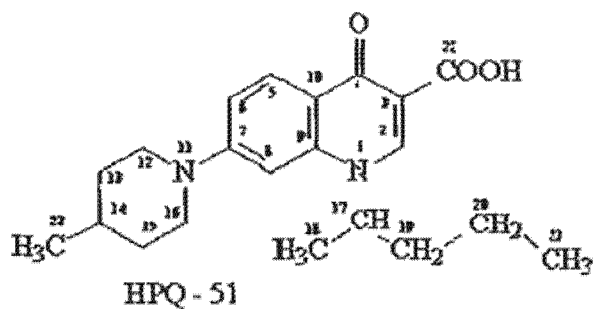
1 **Exemplul 5f.** Acidul 1-(2-butil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-
2 chinolin-3-carboxilic (PQ-31) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5,
3 temperatura de reacție 110°C, timp reacție 3 h, p.t. = 190-191°C; randament reacție +
purificare 47%).



13 ¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,62(s, H-2); 7,76(d, 13,4, H-5); 7,22(d, 7,4, H-8); 5,03(m,
15 H-17); 3,58-4,02(m, 2H); 2,84(m, 2H); 1,87(qv, 7,2, H-14); 1,86(m, 1H); 1,47(d, 6,7, H-20);
0,90(d, 6,5, H-18); 0,78(t, 7,4, H-20).

17 ¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 176,74(C-4); 167,41(C-21); 154,00(d, 251,0, C-6); 147,20(d, 9,4,
19 C-7); 144,80(C-9); 139,40(C-2); 112,13(d, 22,7, C-10); 108,10(C-3); 106,45(C-8); 58,58(C-
17); 51,15(C-12-16); 34,69(C-13-15); 29,40(C-19); 22,77(C-22); 20,68(C-18); 11,16(020).
21 FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3071; 2945; 2922; 2819; 1710; 1628; 1603; 1495; 1478; 1437;
1385; 1361; 1320; 1300; 1267; 1248; 1236; 1186; 1152; 1136; 1106; 1082; 1036; 1016; 976;
925; 889; 861; 832; 805; 748; 705; 666; 636; 552; 479; 454; 429.

23 **Exemplul 5g.** Acidul 1-(2-pentil)-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-
25 carboxilic (HPQ-51) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1: 5, temperatura de
reacție 110°C, timp reacție 7 h, p.t. = 138,5-140,5°C; randament reacție + purificare 30%).

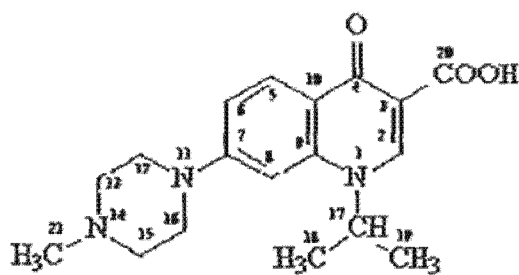


35 ¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,58(s, H-2); 8,05(d, 9,3, H-5); 7,21(dd, 2,0, 9,3, H-6);
7,02(d, 2,0, H-8); 5,08(m, H-17); 4,04(m, 2H); 4,00(m, 2H); 2,89(tl, 2H); 1,80-1,62(m, 6H);
37 1,45(d, 6,5, H-23); 1,18(m, 3H); 0,86(d, 6,3, H-18); 0,80(t, 7,4, H-21).

39 ¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 176,97(C-4); 167,92(C-22); 155,54(C-9); 144,61(C-2); 143,50(C-
7); 128,41(C-5); 116,74(C-3); 115,84(C-6); 107,82(C-10); 98,40(C-8); 55,85(C-17); 48,43(C-
12-16); 38,57(C-13-15); 34,19(C-14); 31,34(019-20); 22,76(C-23); 21,17(C-18); 14,77(C-21).
41 FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3066; 2919; 2865; 1710; 1611; 1544; 1508; 1450; 1377; 1358;
1329; 1304; 1237; 1157; 1131; 1111; 1009; 946; 813; 794; 747; 653; 577; 541; 511; 474;
43 430.

45 **Exemplul 5h.** Acidul 1-izopropil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-
carboxilic (HPQ-21) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu = 1:10, temperatura
reacție 110-120°C, timp reacție 6 h, p.t. = 239-240°C, randament reacție + purificare 37%).

RO 125300 B1



EPQ-21

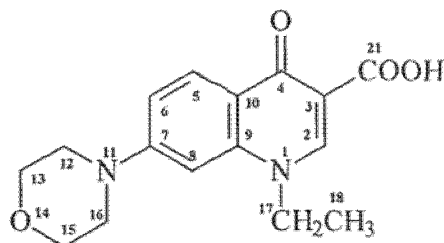
$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm, JHz): 8,64(s, H-2); 8,08(d, 9,2, H-5); 7,26(dd, 9,2, 2,1, H-6); 7,03(d, 2,1, H-8); 5,18(hp, 6,5, H-17); 3,42(tl, 4,6, H-12-16); 2,41 (tl, 4,6, H-13-15); 2,18(s, H-2); 1,47(d, 6,5, H-18-19).

$^{13}\text{C-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 177,16(C-4); 167,87(C-20); 155,73(C-9); 144,58(C-2); 142,78(C-7); 128,29(C-5); 117,44(C-3); 115,75(C-6); 107,81(C-10); 98,96(C-8); 55,32(C-12-16); 47,71(C-13-15); 46,76(C-21); 22,60(C-18-19),

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3071; 2989; 2969; 2934; 2843; 2804; 1705; 1612; 1546; 1510; 1444; 1369; 1345; 1295; 1246; 1211; 1186; 1155; 1137; 1112; 1075; 1057; 1017; 1002; 969; 816; 786;

Exemplul 6. Sinteza acidului 1-etil-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-25)

Un amestec format din 0,015 moli acid 1-etil-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (3,8 g), 0,075 moli morfolină (6,53 g) și dimetilsulfoxid (50 ml) se încălzește sub agitare energetică timp de 6 h la temperatura de 110-120°C. Masa de reacție se diluează cu 200 ml apă și se aduce la pH 7 prin picurare, sub agitare, de acid acetic. Se filtrează precipitatul format, se spală cu apă și se usucă. După recristalizare din dimetilformamidă, se obțin 2,03 g produs pur (p.t. = 267,3-269°C; randament reacție + purificare 45%).



HPQ-25

$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm, JHz): 8,86(s, H-2); 8,18(d, 1H, H-5, 9,1); 7,00(dd, 1H, H-6, 1,8, 9,1); 6,98(d, 1H, H-8, 1,8); 4,54(q, 2H, H-17, 7,0); 3,81(m, 4H, sist, A_2B_2 , H-13-15, 4,5); 3,40(m, 4H, sist, A_2B_2 , H-12-16, 4,5); 1,43(t, 3H, H-18, 7,0).

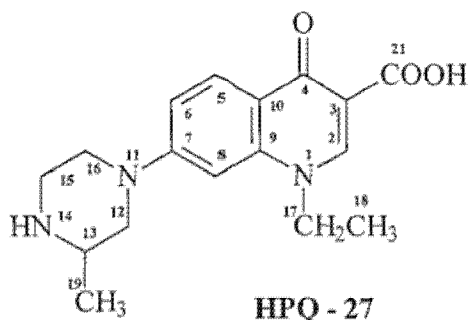
$^{13}\text{C-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 177,58(C-4); 167,32(C-21); 155,69(Cq); 149,20(C-2); 142,24(Cq); 128,18(C-5); 117,95(Cq); 115,33(C-6); 109,25(C-3); 99,30(C-8); 66,80(C-13-15); 49,53(C-17); 48,09(012-16); 15,17(C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3051; 2972; 2893; 2840; 1696; 1612; 1521; 1454; 1370; 1342; 1285; 1244; 1122; 1033; 998; 967; 911; 876; 815; 788; 658; 610; 523; 477; 433.

Prin același procedeu au fost preparați următorii derivați de chinolonă:

Exemplul 6a. Acidul 1-etil-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-27) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5 temperatura de reacție 110°C, timp reacție 5,5 h, p.t. = 191,1-192,6°C, randament reacție + purificare 32%).

RO 125300 B1

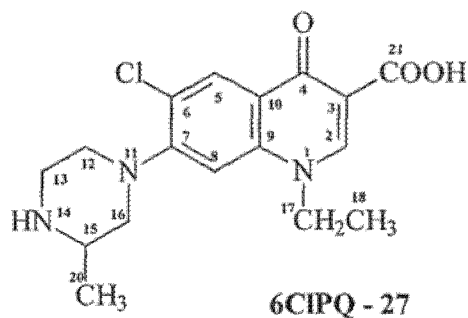


¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, J/Hz): 8,82(s, 1H, H-2); 8,10(d, 1H, H-5, 9,1); 7,29(dd, 1H, H-6, 2,1, 9,1); 6,89(d, 1H, H-8, 2,1); 4,50(q, 2H, H-17, 7,1); 3,90-2,40(m, 7H, 2H-12, H-13, 2H-15, 2H-16); 1,38(t, 3H, H-18, 7,1); 1,05(d, 3H, H-19, 6,3).

¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 176,28(C-4); 166,51(C-21); 154,55(Cq); 148,27(C-2); 141,15(Cq); 127,03(C-5); 116,09(Cq); 114,45(C-8); 106,82(Cq); 97,80(C-6); 54,00(C-12); 50,00(C-13); 48,42(C-17); 47,03(C-16); 44,95(C-15); 19,26(C-19); 14,21(C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm⁻¹): 3464; 2990; 2834; 2766; 1616; 1573; 1517; 1470; 1384; 1344; 1319; 1277; 1230; 1156; 1112; 1083; 1050; 1005; 949; 919; 814; 748; 672; 541.

Exemplul 6b. Acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-27) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5, temperatura de reacție 110°C, timp reacție 6 h, p.t. =170,5-171,4°C, randament reacție + purificare 58%).

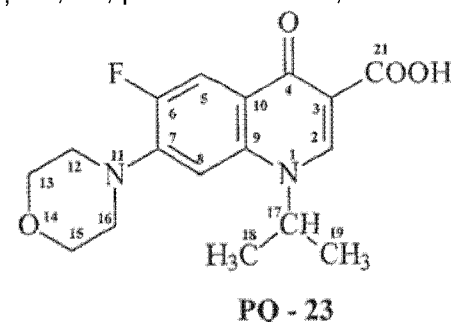


¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, J/Hz): 8,99(s, 1H, H-2); 8,23(s, 1H, H-5); 7,28(s, 1H, H-8); 4,61(q, 2H, H-17, 7,3); 3,46(m, 1H, H-15); 3,10-2,80(m, 6H, H-12-13-16); 1,45(t, 3H, H-18, 7,3); 1,07(d, 3H, 6,2).

¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 175,67(C-4); 165,22(C-21); 153,63(Cq); 148,45(C-2); 138,93(Cq); 126,97(C-5); 126,03(Cq); 120,39(Cq); 107,45(C-8); 57,74(C-16); 50,90(C-12); 49,64(C-15); 48,45(C-17); 44,67(C-13); 18,72(C-20); 13,69(C-18).

FT-IR(solid în ATR, ν cm⁻¹): 3398; 3043; 2982; 2878; 2837; 1667; 1623; 1607; 1573; 1519; 1469; 1447; 1359; 1330; 1284; 1251; 1207; 1140; 1123; 1090; 1053; 1024; 994; 913; 863; 836; 822; 787; 752; 723; 682; 660; 626; 599; 547; 516; 498; 450.

Exemplul 6c. Acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-morfolmil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-23) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5, temperatura de reacție 110°C, timp reacție 5,5 h, p.t. = 266-268°C, randament reacție + purificare 64%).



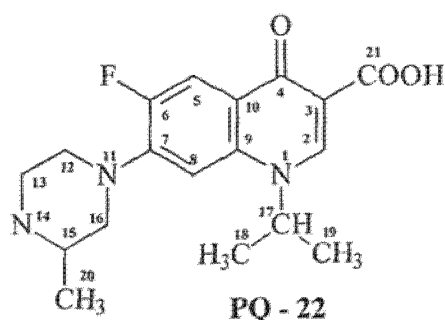
RO 125300 B1

¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,77(s, H-2); 7,93(d, ³J(¹H-¹⁹F)=13,4, H-5); 7,32(d, ⁴J(¹H-¹⁹F)=7,1, H-8); 5,28(spt, 6,9, H-17); 3,80(m, 4H, H-13-15); 3,32(m, 4H, H-12-16); 1,55(d, 6,9, 6H, H-18-19).

¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 175,76(C-4); 166,04(C-21); 152,82(d, J(¹³C-¹⁹F)=248,1, C-6); 145,32(d, J(¹³C-¹⁹F)=9,9, C-7); 143,76(C-9); 137,66(C-2); 119,95(d, ³J(¹³C-¹⁹F)=7,4, C-10); 111,28(d, ³J(¹³C-¹⁹F)=22,0, C-5); 105,59(C-8); 105,58(C-3); 65,86(C-13-15); 52,56(C-17); 49,85(C-12-16); 21,41(C-18-19).

FT-IR(solid în ATR, ν cm⁻¹): 3075; 2985; 2875; 2852; 1704; 1628; 1607; 1546; 1501; 1466; 1447; 1373; 1343; 1298; 1244; 1214; 1191; 1169; 1123; 1106; 1072; 1039; 1017; 957; 937; 889; 872; 822; 804; 752; 703; 667; 638; 564; 490; 470.

Exemplul 6d. Acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-22) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5, temperatura de reacție 110-120°C, timp reacție 5 h, p.t. = 215-218°C, randament reacție + purificare 56%).

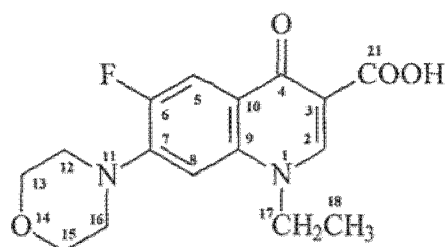


¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,74(s, H-2); 7,76(d, ³J(¹H-¹⁹F)=13,4, H-5); 7,85(d, 13,2, H-5); 7,25(d, ⁴J(¹H-¹⁹F)=6,8, H-8); 5,26(spt, 5,7, H-17); 3,52-3,34(m, 7H, H-12-13-15-16); 1,55(m, 3H, H-20); 1,03(d, 5,7, 6H, H-18-19).

¹³C-RMN (dmso-d₆, δ ppm): 175,68(C-4); 166,10(C-21); 152,80(d, J(¹³C-¹⁹F)=247,3, C-6); 145,78(d, ²J(¹³C-¹⁹F)=9,9, C-7); 143,53(C-9); 137,71(C-2); 119,15(d, ³J(¹³C-¹⁹F)=7,6, C-10); 111,11(d, J(¹³C-¹⁹F)=23,5, C-5); 107,10(C-3); 105,28(C-8); 56,85(C-16); 52,56(C-17); 52,48(C-15); 50,05(C-12); 45,03(C-13); 40,13(012); 21,39(C-18-19); 19,27(C-20).

FT-IR(solid în ATR, ν cm⁻¹): 3482; 2972; 2833; 1707; 1608; 1571; 1533; 1486; 1462; 1375; 1331; 1258; 1237; 1195; 1134; 1098; 1067; 1048; 1017; 989; 928; 895; 857; 833; 780; 735; 711; 663; 621; 590; 556; 526; 466.

Exemplul 6e. Acid 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-25) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5, temperatura de reacție 120-130°C, timp reacție 3 h, p.t. = 257,4-258,7°C, randament reacție + purificare 76%).



¹H-RMN (dmso-d₆, δ ppm, JHz): 8,93(s, H-2); 7,90(d, ³J(¹H-¹⁹F)=13,4, H-5); 7,16(d, ⁴J(¹H-¹⁹F)=7,3, H-8); 4,57(q, 2H, H-17, 7,0); 3,80(m, 4H, sist, A₂B₂, H-13-15, 4,5); 3,30(m, 4H, sist, A₂B₂, H-12-16, 4,5); 1,41(t, 3H, H-18, 7,0).

RO 125300 B1

1 ^{13}C -RMN (dms o -d $_6$, δ ppm): 177,07(C-4); 166,98(C-21); 152,55(Cq); 149,51(C-2);
138,09(Cq); 120,54(Cq); 112,13(C-6); 112,09(C-5); 106,68(C-8); 110,42(C-3); 66,82(C-13-
3 15); 50,78(C-17); 49,98(C-12-16); 15,30(C-18).

5 FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3055; 2978; 2945; 2872; 2836; 1730; 1617; 1519; 1474; 1438;
1363; 1299; 1249; 1201; 1115; 1033; 956; 927; 883; 832; 804; 749; 705; 645; 493; 457.

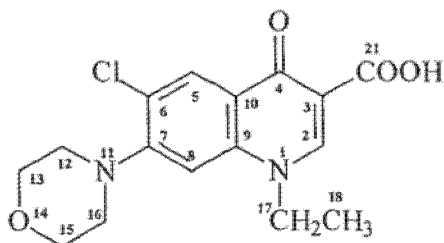
7 **Exemplul 6f.** Acid 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic
(6C1PQ-25) (raport molar acid chinolin carboxilic:heterociclu 1:5, temperatura de reacție
110°C, timp reacție 6 h, p.t. = 267,1-269,2°C, randament reacție + purificare 80%).

9

11

13

15



17 **6C1PQ - 25**

17

19 ^1H -RMN (dms o -d $_6$, δ ppm, JHz): 9,02(s, 1H, H-2); 8,27(s, 1H, H-5); 7,36(s, 1H, H-8); 4,64(q,
2H, H-17, 7,1); 3,85(m, sist, A $_2$ B $_2$, 4H, H-13-15); 3,28(m, sist, A $_2$ B $_2$, 4H, H-12-16); 1,46(t, 3H,
H-18,7,1).

21 ^{13}C -RMN (dms o -d $_6$, δ ppm): 175,61(C-4); 165,34(C-21); 153,01(Cq); 148,89(CH-2);
138,72(Cq); 126,90(C-5); 125,91(Cq); 120,66(Cq); 107,86(C-8); 65,67(C-13-15); 50,53(C-12-
23 16); 48,55(C-17); 13,89(C-18).

25 FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3035; 2971; 2947; 2904; 2865; 1724; 1609; 1514; 1466; 1438;
1384; 1337; 1294; 1237; 1191; 1111; 1062; 995; 950; 912; 865; 842; 805; 750; 713; 686;
625; 552; 490; 453; 426.

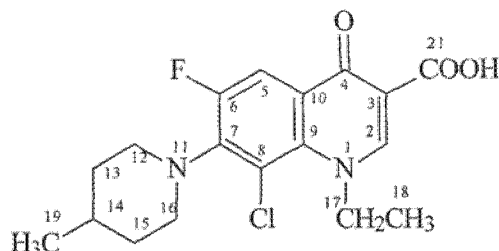
27 **Exemplul 7.** Sinteza acidului 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-8-cloro-1,4-dihidro-
4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Q-85)

29 Peste o soluție de acid 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-
3-carboxilic (Q-83) (3,32 g; 0,01 moli) în cloroform (210 ml), se picură, sub agitare la
31 temperatura camerei, clorură de sulfură (4,27 g; 0,03 moli; 2,56 ml), după care, se mai agită
33 masa de reacție încă 30 min, la aceeași temperatură. Soluția cloroformică de acid 1-etil-6-
fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spală cu 2x200
35 ml apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se concentrează. Peste reziduu se adaugă
37 10 ml metanol pentru precipitarea produsului. După recristalizare din toluen, se obțin 1,44
g produs pur (conținut 99,5%; spot cromatografic unitar; p.t. ° 201-202,5 cu desc.; randament
- 40%).

39

41

43



45 **Q-85**

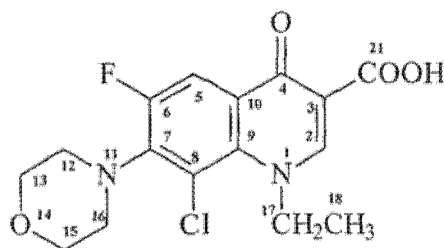
47 ^1H -RMN (dms o -d $_6$, δ ppm, JHz): 8,90(s, 1H, H-2); 7,98(d, 1H, H-5, J(H-F)=11,3 Hz); 4,83(q,
2H, H-17, 7,2); 3,20(m, 4H, H-12, H-16); 1,39(t, 3H, H-18, 7,2); 1,75-1,28(m, 5H, 2H-13, H-
14, 2H-15); 0,98(d, 3H, H-19, 6,1).

RO 125300 B1

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3056m; 2929m; 2868w; 2841m; 1716vs; 1615s; 1556s; 1530w; 1490s; 1437vs; 1378s; 1345m; 1300m; 1244m; 1207m; 1148w; 1124w; 1084m; 1037m; 976w; 923m; 885m; 837w; 804m; 776w; 736w; 650w; 552w; 526w.

Exemplul 8. Sinteza acidului 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-28)

Peste o soluție de acid 1-etil-6-fluoro-7-morfolmil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-25) (3,2 g; 0,01 moli) în cloroform (550 ml), se picură, sub agitare la temperatura camerei, clorura de sulfuril (4,27 g; 0,03 moli; 2,56 ml), după care, se mai agită masa de reacție încă 30 min, la aceeași temperatură. Soluția cloroformică de acid 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic se spală cu 2x200 ml apă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se concentrează. Peste reziduu se adaugă 50 ml metanol pentru precipitarea produsului. Se obțin 1,43 g produs pur (conținut 99,5%; spot cromatografic unitar; p.t.° 244,6-246°C cu desc.; randament - 40%).



FPQ - 28

$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm, JHz): 8,97(s, 1H, H-2); 8,07(d, 1H, H-5, 11,8); 4,89(q, 2H, H-17, 7,2); 3,82(m, 4H, sist, A_2B_2 , H-13-15); 3,37(m, 4H, sist, A_2B_2 , H-12-16); 1,46(t, 3H, H-18, 7,2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (dmso- d_6 , δ ppm): 175,56(C-4); 166,12(C-21); 154,95(d, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=254,8$, C-6); 158,37(Cq); 153,04(C-2); 125,94(Cq); 124,76(Cq); 116,86(Cq); 111,57(d, $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=23,5$, C-5); 98,35(C-3); 67,23(C-13-15); 53,64(C12-16); 51,58(C-17); 16,14(C-18).

FT-IR (solid în ATR, ν cm^{-1}): 3056; 2957; 2895; 2849; 1717; 1615; 1558; 1532; 1492; 1435; 1376; 1300; 1253; 1207; 1102; 1033; 980; 920; 890; 846; 803; 740; 651; 528; 464.

S-a determinat activitatea antibacteriană *in vitro* pentru derivații de chinolonă prezentați la exemplele 5, 6 și 7. Testarea activității antibacteriene s-a făcut pe o serie de specii bacteriene aflate în spectrul de activitate al chinolonelor utilizate actualmente în practică clinică.

S-a determinat CMI în bulion Mueller-Hinton, utilizându-se metoda microdiluțiilor. Tulpinile bacteriene față de care s-a făcut testarea sunt *E.Coli* ATCC25922, *S.aureus* ATCC29213 și *P.aeruginosa* ATCC 27813, utilizându-se ca substanță de referință ciprofloxacina (Sigma).

Dintre compușii testați, compușii FPQ-25 și 7- FPQ-28 sunt cei cu cea mai intensă activitate antibacteriană față de *E.Coli* ATCC 25922 (CMI 0,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$), și față de *S.aureus* ATCC29213 (CMI 0,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$). (comparabil cu CMI-ul celor mai active substanțe față de *E.Coli* ATCC 25922 și față de *S.aureus* ATCC29213)

Exemplul	Concentrația minimă inhibitorie $\mu\text{g}/\text{ml}$		
	<i>E. coli</i> 25992	<i>S. aureus</i> ATCC29213	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27813
Q-83	3,12	1,56	6,25
Q-85	3,12	0,39	6,25
FPQ-24	2	0,5	32
6C1PQ-24	8	2	>128
PQ-24	8,0	2	64

RO 125300 B1

Tabel continuare

1

3

5

7

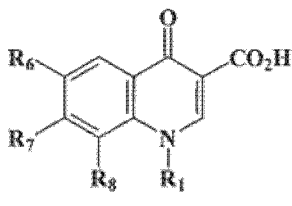
9

Exemplul	Concentrația minimă inhibitorie $\mu\text{g/ml}$		
	<i>E. coli</i> 25992	<i>S. aureus</i> ATCC29213	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27813
HPQ-21	8	64	>128
HPQ-25	16	16	>128
HPQ-27	>128	32	>128
PQ-22	0,5	4	8
6C1PQ-25	4	2	128
FPQ-25	0,125	0,06	8
FPQ-28	0,125	0,06	8

RO 125300 B1

Revendicări

1. Derivat de chinolonă cu activitate antimicrobiană, cu formula generală I:



caracterizat prin aceea că R₁ este un rest alchil C₁-C₆, R₆ este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, R₇ este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-piperazinil sau morfolinil, iar R₈ este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil.

2. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-24).

3. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Q 83).

4. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-24).

5. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-24).

6. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, este acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-(3-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ24).

7. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-(2-butil)-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-31).

8. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-(2-butil)-6-fluoro-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-31).

9. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-(2-pentil)-7-(4-metil-piperidin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-51).

10. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-izopropil-7-(4-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-21).

11. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-25).

12. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-etil-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (HPQ-27).

13. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, este acidul 1-etil-6-cloro-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-27).

14. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-23).

15. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidul 1-izopropil-6-fluoro-7-(3-metil-piperazin-1-il)-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (PQ-22).

16. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este acidului 1-etil-6-fluoro-7-(4-metil-piperidinil)-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (Q-85).

RO 125300 B1

1 17. Derivat de chinolonă, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că este**
acidul 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-8-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-28).

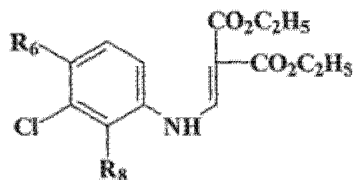
3 18. Procedeu de preparare a unui derivat de chinolină, definit în revendicarea 1, în
care R_1 este un rest alchil C_1-C_6 , R_6 este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil,
5 R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-piperazinil sau
morfolinil și R_8 este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil, prin metoda Gould-Jacobs,
7 ce are loc prin succesiunea etapelor:

9 a) condensarea unei aniline N-nesubstituite (1) în care R_6 și R_8 au semnificațiile de
mai sus, cu etoximetilenmalonat de etil la temperatura de 130°C , timp de 1-1,5 h și ciclizarea
anilinometilenmalonatului (2), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu de acid
11 polifosforic, timp de 1-2 h, cu obținerea unor esteri cu formula 3, în care R_6 și R_8 au
semnificațiile de mai sus;

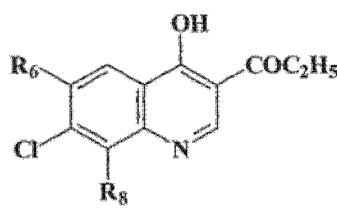
13 b) alchilarea esterilor (3) nesubstituiți la azotul din poziția 1, în care R_6 și R_8 au
semnificațiile de mai sus, cu agenți de alchilare: dietil sulfat, bromura de etil, bromură de
15 izopropil, clorură de alil, clorură de benzil, în mediu de N,N-dimetilformamidă, în prezență
de carbonat de potasiu, cu obținerea unor esteri N-substituiți cu formula 4, în care R_1 , R_6 și
17 R_8 au semnificațiile de mai sus;

19 c) hidroliză a esterilor (4), în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu
bazic, cu obținerea unor acizi chinolonici cu formula 7, în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile
de mai sus;

21 d) substituția regiospecifică a clorului din poziția 7 a acidul chinolin-3-carboxilic (7),
în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, cu obținerea unor derivați chinolonici definiți
23 în revendicarea 1, în care care R_1 , R_6 , R_7 și R_8 au semnificațiile de mai sus, **caracterizat prin**
aceea că ciclizarea anilinometilenmalonatului cu formula 2,



31 în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, are loc în mediu de acid polifosforic, timp de 1-
2 h, cu obținerea unor esteri cu formula 3:



39 în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus.

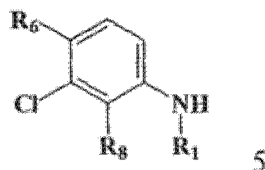
41 19. Procedeu de preparare a unui derivat de chinolină, definit în revendicarea 1, în
care R_1 este izopropil, 2-butil, 2-pentil, R_6 este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă
43 metil, R_7 este 3-metil-piperidinil, 4-metil-piperidinil, 3-metil-piperazinil, 4-metil-piperazinil sau
morfolinil și R_8 este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil, prin metoda Gould-Jacobs
modificată, ce are loc prin succesiunea etapelor:

45 a) prepararea anilinelor N-substituite, în care, R_1 este izopropil, 2-butil, 2-pentil, R_6
este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, iar R_8 este un atom de hidrogen, clor
47 sau o grupă metil;

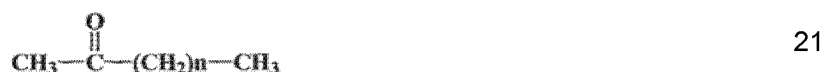
RO 125300 B1

b) condensarea unei aniline N-substituite (5), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, cu etoximetilenmalonat de etil la temperatura de 150-160°C, timp de 1-2 h, ciclizarea anilinometilenmalonatului (6), în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu de acid polifosforic, la o temperatura de 80-100°C, timp de 1-2,5 h, cu obținerea unor esteri cu formula 4, în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, hidroliza esterilor (4), în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu bazic, cu obținerea unor acizi chinolonici cu formula 7, în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus;

c) substituția regiospecifică a clorului din poziția 7 a acidului chinolin-3-carboxilic (7), în care R_1 , R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, cu obținerea unor derivați chinolonici definiți în revendicarea 1, în care R_1 , R_6 , R_7 și R_8 au semnificațiile de mai sus, **caracterizat prin aceea că** prepararea anilinelor N-substituite cu formula:



în care R_1 este izopropil, 2-butil, 2-pentil, R_6 este un atom de hidrogen, clor, fluor sau o grupă metil, iar R_8 este un atom de hidrogen, clor sau o grupă metil, are loc prin aminarea reductivă a unor cetone cu formula:



în care n este egal cu 0, 1 sau 2, cu triacetoxiborohidruură de sodiu, preparată *in situ* din borohidruură de sodiu și acid acetic glacial, utilizând ca agent de aminare o anilină N-nesubstituită cu formula:



în care R_6 și R_8 au semnificațiile de mai sus, în mediu de dicloretan, la temperatura de 20°C, timp de 24 h, la un raport molar cetona:anilină 1:1.

20. Procedeu conform revendicării 18, de preparare a acidului 1-etil-6-fluoro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (FPQ-25), **caracterizat prin aceea că** reacția de condensare a acidului 1-etil-6-fluoro-7-cloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3 carboxilic cu morfolina are loc la un raport molar între reactanți 1:5, la temperatura de 120-130°C, timp reacție 3 h, în DMSO.

21. Procedeu conform revendicării 18, de preparare a acidului 1-etil-6-cloro-7-morfolinil-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3-carboxilic (6C1PQ-25), **caracterizat prin aceea că** reacția de condensare a acidului 1-etil-6,7-dicloro-1,4-dihidro-4-oxo-chinolin-3 carboxilic cu morfolina are loc la un raport molar între reactanți 1:5, la temperatura de 110°C, timp de 6 h.

